



DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS (PCT)

(51) Classification internationale des brevets 5 : B01J 13/04		A1	(11) Numéro de publication internationale: WO 94/21371 (43) Date de publication internationale: 29 septembre 1994 (29.09.94)
<p>(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR94/00281</p> <p>(22) Date de dépôt international: 15 mars 1994 (15.03.94)</p> <p>(30) Données relatives à la priorité: 93/03316 23 mars 1993 (23.03.93) FR</p> <p>(71) Déposant (pour tous les Etats désignés sauf US): LABORATOIRE L. LAFON [FR/FR]; 19, avenue du Professeur Caïoït, F-94701 Maisons-Alfort Cédex (FR).</p> <p>(72) Inventeurs; et</p> <p>(75) Inventeurs/Déposants (US seulement): NGUYEN, Thanh-Tam [FR/FR]; 27, avenue Alsace-Lorraine, F-94450 Limeil-Brevannes (FR). JACQUOT-LEYDER, Joëlle [FR/FR]; 7, rue du Cap, F-94000 Créteil (FR).</p> <p>(74) Mandataire: CLISCI, Serge; S.A. Fedit-Loriot et Autres, Conseils en Propriété Industrielle, 38, avenue Hoche, F-75008 Paris (FR).</p>		<p>(81) Etats désignés: CA, JP, US, brevet européen (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).</p> <p>Publiée <i>Avec rapport de recherche internationale.</i></p>	
<p>(54) Title: EXTRUSION AND FREEZE-DRYING METHOD FOR PREPARING PARTICLES CONTAINING AN ACTIVE INGREDIENT</p> <p>(54) Titre: PROCEDE DE PRÉPARATION DE PARTICULES RENFERMANT UN INGRÉDIENT ACTIF PAR EXTRUSION ET LYOPHILISATION</p> <p>(57) Abstract</p> <p>A method for preparing particles each of which consists of a carrier forming a matrix, and at least one active ingredient uniformly distributed throughout said matrix. The method comprises extrusion and freeze-drying steps, wherein 1) (a) at least one active ingredient, (b) a physiologically acceptable hydrophilic carrier, and (c) water are uniformly mixed to give a pasty mixture with a viscosity at room temperature (15-20 °C) of under 1 Pa.s; 2) the resulting uniform mixture is extruded and the extrudate is broken up into moist particles; 3) the resulting particles are frozen as they fall under their own weight into an inert gas stream at a below-zero temperature; and 4) said particles are freeze-dried.</p> <p>(57) Abrégé</p> <p>La présente invention concerne un procédé pour la préparation de particules comprenant chacune un excipient formant une matrice et au moins un ingrédient actif régulièrement réparti dans la masse de ladite matrice, ledit procédé, qui comprend les opérations d'extrusion puis de lyophilisation, étant caractérisé en ce qu'il comprend les étapes consistant dans: 1) la préparation d'un mélange homogène à partir (a) d'au moins un ingrédient actif, (b) d'un excipient hydrophile physiologiquement acceptable, et (c) d'eau, de façon à obtenir un mélange pâteux ayant une viscosité, mesurée à la température ambiante (15-20 °C), inférieure à 1 Pa.s; 2) l'extrusion du mélange homogène, ainsi obtenu, et la découpe de l'extrudat pour obtenir des corpuscules humides; 3) la congélation desdits corpuscules, ainsi obtenus pendant qu'ils tombent par gravité dans un courant gazeux inerte ayant une température inférieure à 0 °C; et 4) la cryodessiccation desdits corpuscules.</p> <p>English translation of French language PCT publication</p>			

第二章 中国古典文学名著与现代文学名著

1. *Chlorophytum comosum* (L.) Willd. *var. tenuifolium* (L.) Willd. *var. tenuifolium* (L.) Willd. *var. tenuifolium* (L.) Willd.

the final review of the study, which is intended to be our baseline for the first year of the program, and to provide a point of comparison for the second year of the program.

THIS PAGE BLANK (USPTO) Postscripted in "script"

***METHOD FOR THE PREPARATION
OF PARTICLES CONTAINING AN ACTIVE INGREDIENT
BY EXTRUSION AND LYOPHILIZATION***

The present invention is concerned with a new process for the preparation of isolated particles, each of which contains at least one active ingredient useful in therapeutics, cosmetics, dietetics or alimentation, by extrusion and then lyophilization.

It is also concerned with the said particles as new industrial products, constituted by an intimate combination of a physiologically acceptable excipient and at least one active ingredient, and obtained according to the said process by extrusion and then lyophilization.

These particles, which will be called below "microparticles" and which have a maximum dimension between 0.05 mm and 5 mm, are essentially obtained in the form of little rods, or better still, in the form of spheres (also called "microspheres", "pearls", "beads" or "microbeads").

THIS PAGE BLANK (USPTO)

Effect of the catalyst on the rate of reaction

PRIOR ART

It is known that microparticles have already been obtained for therapeutic or alimentary usage by (i) extrusion, at a temperature which is in general greater than or equal to 45°C, of an intimate mixture of an active ingredient and of a fusible physiologically acceptable excipient, through an extrusion head having one or several dies, (ii) cutting the resulting extrudate at the level of each die, notably with the aid of a plate or with periodic vibrations and (iii) drying the resulting particles by generally allowing them to fall by gravity using an ascending inert gas (i.e., circulating countercurrent to the path of the particles). See in this connection the published European Patent Application EP-A-0204596, which describes the preparation of cylindrical rods (see column 4, lines 52-57), on the one hand, and the published European Patent Application EP-A-0438359 and the published German Patent Application DE-B-2 725 924 ("Auslegeschrift"), which describe the preparation of spherical microparticles by extrusion under vibrations (specifically at a frequency of 200-400 Hz or 1800-2500 Hz according to DE-B-2 725 924), on the other hand. Other modes of the extrusion technique appear in granted US Patent US-A-2 918 411 and in published European Patent Application EP-A-0465338.

According to the prior art cited above, the excipient comprises or essentially consists of a lipid material, preferably one which is not soluble in water, can be melted and which acts as a solvent for the active ingredient. This lipid material is needed to obtain microparticles of a regular shape, notably as microbeads, which neither adhere nor agglomerate to one another during solidification. According to the said prior art, the said lipid material is heated to melt it, and then the active ingredient is introduced into the resulting molten mass and, optionally, other components of the physiologically acceptable excipient are added to form a mixture which has a sufficient viscosity [less than 60 cP (i.e. 0.06 Pa·s) and preferably between 10 and 20 cP (i.e. 0.01 and 0.02 Pa·s); according to the information furnished in DE-B-2 725 924, column 3, lines 52-57] at the temperature of the extrusion head; and, then, the extrudate is cut (at the exit from the extrusion head) with the aid of a plate or knife (to obtain rods) or with the aid of periodic vibrations (to obtain microspheres) to form droplets which are generally solidified with the aid of an inert gas flowing countercurrent while the particles fall by gravity.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

In particular, EP-A-0 438 359 recalls (see page 2, lines 25-29) that the utilization of a very cold countercurrent or gaseous jet (-10°C to -20°C) against the microparticle current, has the disadvantage of increasing the viscosity of the product that one wishes to solidify and consequently slows down the crystallization of the active ingredient. Also, EP-A-0 438 359 recommends the use of cooling, which is not that intense (see page 2, lines 30-31) and the use of fluidized bed at the receptacle of the microparticles to maintain the microspheres which have not yet been completely solidified in the fluidized state.

It should also be pointed out that US-A-2 918 411 provides for the solidification of the molten mass at ambient temperature (this patent uses the expression "congealed mass", column 2, line 28 or "congealed" as the meaning of "solidified" as it follows from the mode of operation given in Example 1; in this regard, see column 3, lines 67-68, where the following expression appears: "the congealed mass is cooled to room temperature").

The use of a pasty mass containing water goes manifestly against the information of prior art relating to extrusion technique illustrated by documents DE-B-2 725 924, US-A-2 918 411, EP-A00 438 359, EP-A-0 465 338 and EP-A-0 204 596.

It is known that lyophilization is a particular case of cryodesiccation when the solvent of a material that one wishes to eliminate is water. Lyophilization includes a phase called solidification and then a phase called sublimation, during which the water, that one wishes to eliminate, is eliminated by reheating under reduced pressure. The technique of lyophilization is well-known and can be specifically illustrated by patents EP-B-0 159 237, US-A-4 178 695, US-A-4 490 407 and US-A-4 883 507.

Patents US-A-4 490 407 and US-A-4 883 507 described in particular the preparation of spherical, coated microparticles having a diameter within the range of 10-120 µm (according to US-A-4 490 407) or preferably less than 1 µm (according to US-A-4 883 507), by spraying, drying with the aid of a gaseous current and then (a) lyophilization in the alveoles of an aqueous composition containing the said coated microparticles (see US-A-4 490 407, column 3, lines 1-3 and column 4, lines 32-33) or (b) collecting on a filter.

1. The following pages are to be used for the entry of the information required by the
2. Patent Office for the preparation of the application for a patent.

3. The following pages are to be used for the entry of the information required by the
4. Patent Office for the preparation of the application for a patent.

5. The following pages are to be used for the entry of the information required by the
6. Patent Office for the preparation of the application for a patent.

7. The following pages are to be used for the entry of the information required by the
8. Patent Office for the preparation of the application for a patent.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

9. The following pages are to be used for the entry of the information required by the
10. Patent Office for the preparation of the application for a patent.

consisting of a porous mass with gas and obtained by congelation, grinding, sublimation of the solvent and compression (see US-A-4 883 507 in column 10, line 30 to column 11, line 26).

Moreover, it is known that lyophilization has some advantages. It permits conservation of the initial characteristics of the active ingredients, or those that were produced during their manufacture on the one hand, and to protect the active ingredients from alterations due to heat and water (notably by avoiding hydrolysis and oxidation reactions), on the other hand.

During storage, it improves the stability of the active ingredients, specifically at two levels:

- the chemical stability, which avoids alteration of the molecules present in the form of fine active particles, and
- the physical stability which avoids denaturation of the characteristics of the form obtained, the said denaturation involving slowing down of the liberation of the active ingredient, and a modification of the organoleptic properties (such as consistency of taste), such a disadvantage being harmful with regard to the observance (i.e. following and observation of the prescribed posology) and consequently, the efficacy of the active ingredient.

Lyophilization also permits one to avoid physical transformations of the dry products after the removal of the solvent (in this case, water), such as recrystallization and polymorphism as is frequently the case during liquid/vapor evaporation by heat on the one hand and to obtain, starting from substances which dissolve slowly, preparations which are more easily soluble in water, on the other hand. Thus, during the sublimation phase, which takes place during lyophilization in order to eliminate the water, the dissolved molecules do not agglomerate to form crystals, as is the case during evaporation, and the dry product obtained theoretically remains as divided as it was in the initial solution.

1. The following is a copy of the original application for a trademark registration for the mark "BUDGALY" filed with the United States Patent and Trademark Office on January 10, 1978.

2. The following is a copy of the original application for a trademark registration for the mark "BUDGALY" filed with the United States Patent and Trademark Office on January 10, 1978.

3. The following is a copy of the original application for a trademark registration for the mark "BUDGALY" filed with the United States Patent and Trademark Office on January 10, 1978.

4. The following is a copy of the original application for a trademark registration for the mark "BUDGALY" filed with the United States Patent and Trademark Office on January 10, 1978.

5. The following is a copy of the original application for a trademark registration for the mark "BUDGALY" filed with the United States Patent and Trademark Office on January 10, 1978.

6. The following is a copy of the original application for a trademark registration for the mark "BUDGALY" filed with the United States Patent and Trademark Office on January 10, 1978.

Moreover, lyophilization permits combination of substances which are physicochemically incompatible in solution. From this point of view, it permits the replacement of effervescent compositions, notably effervescent tablets by lyophilizates.

Finally, lyophilization contributes to the surface treatment of particles to increase their hydrophilic nature. Thus, oral lyophilizates based on active ingredients, which are normally insoluble or sparingly soluble in water, give a suspension in water in which they are found in the state conferred initially after a treatment, such as micronization, dispersion, surface treatment, etc. Moreover, the porous structure of the lyophilizates prevents agglomeration of the particles during dispersion of the said lyophilizates in water: the integrity of the initial particle size distribution is retained and particularly bothersome electrostatic phenomena are eliminated.

PURPOSE OF THE INVENTION

There is a need to improve the bioavailability of active ingredients which are packaged in the regular geometric form of the matrix type of a physiologically acceptable excipient, which contains the said active ingredients in its bulk and which is obtained by extrusion.

There is also a need to provide matrix particles of the type cited above, which have the advantages of lyophilizates.

Thus, according to the invention, it is proposed to furnish a new technical solution using extrusion and lyophilization to satisfy the needs cited above and to obtain particles with a regular geometric shape that have the advantages provided by lyophilization. This novel technical solution, which comprises extrusion of a pasty mixture containing water, goes against the information contained in the prior art with regard to the manner of extrusion, according to which one would have to (i) avoid the presence of water in the material that one wishes to extrude and (ii) would have to use consequently a meltable lipid material in which the active ingredient was solubilized, in order to obtain particles of regular geometric shape after solidification.

1. The Office of the Superintendent of Patents and Trademarks is of the opinion that the application for registration of the mark "SILVER STAR" for a trademark in the class of goods specified in the application, is not entitled to registration, because the mark is descriptive of the goods.

2. The Office of the Superintendent of Patents and Trademarks is of the opinion that the application for registration of the mark "SILVER STAR" for a trademark in the class of goods specified in the application, is not entitled to registration, because the mark is descriptive of the goods.

3. The Office of the Superintendent of Patents and Trademarks is of the opinion that the application for registration of the mark "SILVER STAR" for a trademark in the class of goods specified in the application, is not entitled to registration, because the mark is descriptive of the goods.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

4. The Office of the Superintendent of Patents and Trademarks is of the opinion that the application for registration of the mark "SILVER STAR" for a trademark in the class of goods specified in the application, is not entitled to registration, because the mark is descriptive of the goods.

5. The Office of the Superintendent of Patents and Trademarks is of the opinion that the application for registration of the mark "SILVER STAR" for a trademark in the class of goods specified in the application, is not entitled to registration, because the mark is descriptive of the goods.

According to a first aspect of the invention, it is proposed to furnish a method for the preparation of isolated and geometrically regular particles, each matrix-type excipient containing in its bulk at least one active ingredient, the said method avoiding agglomeration of the said particles among themselves or to the wall of their container during their formation.

According to a second aspect of the invention, it is proposed to furnish particles obtained according to this method, namely, by extrusion of a pasty mixture containing water, followed by lyophilization, each of the said particles containing at least one therapeutically, cosmetically, dietetically or nutritionally active ingredient which is useful for humans or animals.

According to a third aspect of the invention, it is proposed to furnish a method of packaging according to which one coats each of the said particles with a polymer coating having a continuous wall. The technique of coating used according to the invention, as it will be seen later, is different from that of coating of tablets, which is not applicable here considering the dimensions and especially the porosity of the lyophilizate.

OBJECTIVE OF THE INVENTION

The goal of the invention is reached with the aid of a new technical solution for the preparation of matrix particles by extrusion or forming followed by lyophilization.

According to the invention, a method is recommended for the preparation of particles which are useful, notably in therapeutics, each particle comprising an excipient that forms a matrix and at least one active ingredient uniformly distributed in the bulk of the matrix, the said method being characterized by the fact that it includes the production of dry cores of regular shape, preferably spherical shape, by extrusion or forming, followed by lyophilization, each dry core being then being suitable to be coated on the one hand or suitable to be involved in a more complex operation, on the other hand.

19. *Chlorophytum comosum* (L.) Willd. (syn. *Chlorophytum Topiarius* (L.) Willd.)

THIS PAGE BLANK (USPTO) printed and double-sided on

According to a variation of the embodiments, this method comprises more particularly

- the preparation of a pasty mixture having a viscosity less than 1 Pa·s, measured at ambient temperature (15-20°C),
- extrusion of the said pasty mixture and cutting of the extrudate, as obtained, in the form of wet particles with a size generally between 0.01 and 5 mm,
- solidification of the said particles by contact with an inert fluid at a temperature below 0°C, and then
- drying the said particles thus solidified by cryodesiccation.

The solidification is carried out while the wet particles are dropping in a gaseous cooled fluid that preferably circulates countercurrent.

According to the invention, the particles are recommended as industrial product, optionally coated, inside of a polymer membrane with continuous wall, obtained according to the said method and having a maximum dimension between 0.05 and 5 mm.

BRIEF DESCRIPTION OF THE DRAWINGS

The drawings attached in the Appendix do not represent a limitation but illustrate other advantages and characteristics of the invention.

More precisely:

- Figure 1 represents schematically an installation that permits carrying out the method of preparation of the invention on an industrial scale;
- Figure 2 represents in the form of a diagram an embodiment of the method of the invention; and
- Figure 3 represents schematically a particle according to the invention (here a microbead) obtained by extrusion, lyophilization and then coating.

1. *Chlorophytum comosum* (L.) Willd. (syn. *Chlorophytum Topinambur* (L.) Willd.)
2. *Chlorophytum comosum* (L.) Willd. (syn. *Chlorophytum Topinambur* (L.) Willd.)

the following table, which gives the results of the experiments on both the 12th and 13th of August, and the results are as follows:—

AGRICULTURE AND TRADE

THIS PAGE BLANK (USPTO)

For the first time, the 1990s brought a new era of political stability and economic growth to the region.

ANSWER: *Constitutive genes for the synthesis of the structural proteins of the cell wall.*

¹⁰ See also the discussion of the role of the state in the development of the market in the section on the 'Economic State' in this volume.

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

The method according to the invention permits one to obtain particles (called "microparticles" here) of a regular geometrical shape, of the matrix type excipient containing at least one active ingredient in its bulk.

The method according to the invention for the preparation of particles having at least one excipient forming a matrix and at least one active ingredient uniformly distributed in the bulk of the said matrix, the said process comprising the operations of extrusion and then lyophilization, is characterized by the fact that it includes the steps consisting of:

- (1) preparation of a homogeneous mixture from
 - (a) at least one active ingredient,
 - (b) a hydrophilic physiologically acceptable excipient, and
 - (c) water,so as to obtain a pasty mixture which has a viscosity less than 1 Pa·s, measured at ambient temperature (15-20°C);
- (2) the extrusion of the homogeneous mixture thus obtained and the cutting of the extrudate to obtain wet particles;
- (3) solidification of the said particles thus obtained, while they fall by gravity in an inert gaseous current having a temperature less than 0°C; and,
- (4) drying of the said particles by cryodesiccation.

Optionally, the method according to the invention comprises another step consisting of:

- (5) coating each of the lyophilized particles (i.e., the particles dried by cryodesiccation) inside a polymer membrane with continuous wall.

وَالْمُؤْمِنُونَ الْمُؤْمِنُونَ الْمُؤْمِنُونَ الْمُؤْمِنُونَ الْمُؤْمِنُونَ

THIS PAGE BLANK (USPTO)

He is a good man, and I am sure he will do his best to help us. He is a good man, and I am sure he will do his best to help us.

During the formation of the microparticles, the extrudate (called "parison" by the expert in the field) is fragmented mechanically at the exit of the extrusion head, which may have one or several dies. The fragmentation can be carried out with the aid of a rotating cutter or with a pivoting plate going back and forth, obtaining little, essentially cylindrical, rods; it can also be carried out with the aid of vibrations, in order to obtain microbeads which are essentially spherical.

According to a variation, little cylindrical rods are obtained which, as in the prior art, have a length of 1 to 5 mm and a diameter from 1 to 1.5 mm, from circular dies, on the one hand, and approximately cylindrical or oblong little rods, notably with a length of 1 to 5 mm and a thickness of 1 to 1.5 mm, from elongated dies, on the other hand. The fragmentation or cutting in this case is done with the aid of a cutter or a blade, cutting at the said dies, according to the periodicity. If one uses elongated dies, it is possible to provide one or several weakened areas in the material on at least one surface of the rods in order to obtain scored products.

According to another variation, the microbeads are obtained by periodic vibrations or oscillations of the extrusion head or of its die or dies. These periodic vibrations or oscillations have a frequency notably comprised between 50 Hz and 10,000 Hz, or even higher than 10,000 Hz; they permit breaking up the flux of extrudate, leaving the extrusion head producing identical volumes, producing microbeads having a final calibrated diameter (i.e. after lyophilization) between 0.1 and 3 mm and preferably between 0.1 and 1.8 mm.

Since, according to the invention, microbeads rather than little rods are preferred, the description which follows is concerned essentially with the production of microbeads unless otherwise indicated, but the information relating to the said microbeads can be directly transposed to little rods.

In step (1), the expression "substantially hydrophilic excipient" means that the hydrophilic excipient is present in the homogeneous mixture in the extruder in a quantity greater than or equal to 5% by weight with respect to the weight of the said mixture,

Applying the same argument to the q -series of \mathcal{L}_0 and \mathcal{L}_1 we find that the q -series of \mathcal{L}_0 and \mathcal{L}_1 are related by the same relation as the q -series of \mathcal{L}_0 and \mathcal{L}_2 . This completes the proof of Theorem 1.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

the entire hydrophilic excipient/water representing a quantity greater than or equal to 15% by weight with respect to the said mixture. In other words, the excipient that forms the matrix of the microbeads consists either completely of a hydrophilic excipient (general case) or comprises a combination of a lipophilic excipient and a hydrophilic excipient (special case of a matrix made from an oil-in-water suspension).

The hydrophilic excipient (b) has two essential components:

- (b1) a polymer component having a molecular weight greater than or equal to 10,000 daltons, swelling in the presence of water, and
- (b2) a water-soluble or water-dispersible component that serves as diluent.

Component (b1) is involved as binder in the formation of microparticles or microbeads, on the one hand, and as an agent that facilitates the disintegration of the said microparticles or microbeads after lyophilization at the time of their utilization, upon contact with water or an aqueous medium, on the other hand.

Practically speaking, the said component (b1) will be a substance with a high molecular weight, notably, above 10,000 daltons, and belongs to the group of colloids or polymers which can swell in the presence of water, on the one hand, and their mixtures, on the other hand. Advantageously, the said component (b1) will be a substance chosen from the group constituted by gum arabic, xanthan gum, tragacanth gum, alginates, pectinates, polyvinylpyrrolidone, polyethylene glycols, cellulose, carboxymethylcellulose, cellulose ethers, carboxymethylchitin, dextran, chitosan (which is obtained by total or partial deacetylation of chitin), gelatin, acrylic and methacrylic polymers and copolymers, colloidal silica and their mixtures.

Preferably, a component (b1) will be chosen from the group constituted by gum arabic, xanthan gum, polyvinylpyrrolidone, carboxymethylcellulose, cellulose ethers (notably methyl-, ethyl-, propyl-, hydroxyethyl- or hydroxypropylcellulose), dextran and their mixtures.

Consequently, the $\text{Mg}^{2+}/\text{Mg}^{2+}$ ratio is a good indicator of the degree of weathering.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

and the *lateral* and *anterior* margins of the head, the *anterior* and *posterior* margins of the body, and the *anterior* and *posterior* margins of the *caudal* fin. The *anterior* and *posterior* margins of the *caudal* fin are almost straight and the *lateral* and *anterior* margins of the head are slightly convex. The *anterior* and *posterior* margins of the body are slightly concave. The *anterior* and *posterior* margins of the *caudal* fin are slightly concave.

Geography and Climate

Consequently, the *U.S. Fish and Wildlife Service* has issued a permit for the removal of the 1000-tonne structure.

Portrait of a soft, young-looking woman, in a pink dress, holding a pink rose.

the following month, the 20th, the 21st, the 22nd, and the 23rd, respectively, in 1987.

Advantageously, it is recommended to use 10 to 350 parts by weight of component (b1) per 100 parts by weight of active ingredient.

The component (b2) is used as physiologically inert diluent (or ballast) of the active ingredient and serves to provide cohesion of the microparticles or microbeads during formation and during their storage before utilization. In other words, it contributes to giving "body" to the said microparticles or microbeads, since the content of active ingredient present in the final lyophilized material may be low. With regard to its water-soluble or water-dispersible nature, component (b2) has a favorable action on the disintegration of the said lyophilized microparticles or microbeads. Advantageously, the said component (b2) will be a substance chosen from the group consisting of sugars, dextrans and their mixtures.

Preferably, a component (b2) will be used, chosen from the group consisting of lactose, glycine, mannitol, glucose, sucrose, maltodextrin, cyclodextrin and its derivatives, synthetic sweeteners (notably aspartame and other analogous dipeptides, cyclamates and saccharinates), natural or synthetic aromas, and their mixtures.

"Cyclodextrin" is defined here as any compound of the cycloamylose type [see Merck Index, (1989), 11th edition, page 425, entry "Cyclodextrins" (No. 2724)], in particular, α -cyclodextrin or cyclohexaamylose having the molecular formula $C_{36}H_{60}O_{30}$, β -cyclodextrin or cycloheptaamylose having the molecular formula $C_{42}H_{70}O_{35}$, and γ -cyclodextrin or cyclooctaamylose having the molecular formula $C_{48}H_{80}O_{40}$.

"Cyclodextrin derivatives" is defined here as any cyclodextrin compound in which at least one of the OH groups is etherified or esterified. Notably, the said cyclodextrin derivatives include ethers in which the hydrogen atom of at least one OH group is replaced by a C_1 - C_4 alkyl group or by a C_1 - C_4 hydroxyalkyl group, that is, in particular, hydroxyethylcyclodextrins, hydroxypropylcyclodextrins and dimethylcyclodextrins.

Advantageously, it is recommended to use 5 to 350 parts by weight of component (b2) per 100 parts by weight of the active ingredient.

1. The following is a copy of a document filed on April 10, 1997, with the United States Patent and Trademark Office (USPTO) in connection with the registration of the mark "SILVER BIRCH" for use in connection with the sale of "silver birch wood products." The document is a "Statement of Use" filed in connection with the registration of the mark.

2. The following is a copy of a document filed on April 10, 1997, with the USPTO in connection with the registration of the mark "SILVER BIRCH" for use in connection with the sale of "silver birch wood products." The document is a "Statement of Use" filed in connection with the registration of the mark.

3. The following is a copy of a document filed on April 10, 1997, with the USPTO in connection with the registration of the mark "SILVER BIRCH" for use in connection with the sale of "silver birch wood products." The document is a "Statement of Use" filed in connection with the registration of the mark.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

4. The following is a copy of a document filed on April 10, 1997, with the USPTO in connection with the registration of the mark "SILVER BIRCH" for use in connection with the sale of "silver birch wood products." The document is a "Statement of Use" filed in connection with the registration of the mark.

5. The following is a copy of a document filed on April 10, 1997, with the USPTO in connection with the registration of the mark "SILVER BIRCH" for use in connection with the sale of "silver birch wood products." The document is a "Statement of Use" filed in connection with the registration of the mark.

6. The following is a copy of a document filed on April 10, 1997, with the USPTO in connection with the registration of the mark "SILVER BIRCH" for use in connection with the sale of "silver birch wood products." The document is a "Statement of Use" filed in connection with the registration of the mark.

Optionally, the hydrophilic excipient according to the invention may contain a third component (b3), which is a surfactant with a hydrophilic character. Among suitable surfactant compounds, one can cite notably classical galenic surfactants that can be administered orally, in particular, polysorbates, sorbitan esters, polyethers of fatty glycerides, lecithins, sodium lauryl sulfate, sodium dioctylsulfosuccinate and their mixtures.

The quantity of surfactant component (b3) to be used in step (1) is not critical. When the said component (b3) is introduced into the pasty mixture to be extruded, this being mainly the case of a mixture containing an active ingredient which is not water-soluble or water-dispersible, it will be used generally in a quantity of 0.05 to 3 parts by weight per 100 parts by weight of the active ingredient.

The active ingredient which is used in step (1) can be liquid or powder, and it can be either soluble in water or insoluble in water. When it is in the powder form, its particle size range will be between 1 and 1000 μm . Since a very large particle size range (for example, greater than or equal to 500 μm) does not permit one to obtain lyophilized microparticles or microbeads with a very low size according to the invention, when the active ingredient is insoluble in water, it is recommended to use powders of the active ingredient which have a particle size range between 1 and 200 μm . One obtains powders with a particle size range of 1 to 30 μm by micronization with a jet of air and a particle size range from 30 to 200 μm by grinding. When the powdered active ingredient is not soluble in water, it will be incorporated into the mixture before being extruded, so as to obtain an emulsion, notably of the oil-in-water type, the said ingredient being then incorporated in the aqueous phase or in the oily phase during the preparation of the said mixture.

Water is added in step (1) to permit subsequent lyophilization on the one hand and, above all, to adjust the viscosity of the pasty mixture, on the other hand. According to a characteristic of the invention, it is essential that the pasty mixture that is subjected to extrusion have a viscosity less than 1 Pa·s. From the practical point of view, it is recommended that the said mixture, which will be extruded, have a viscosity between 0.1 and 0.3 Pa·s at ambient temperature, that is, a viscosity different from that recommended in DE-B-2 725 924 (that is, 0.01-0.02 Pa·s, as recalled above).

212 J. R. HARRIS

THIS PAGE BLANK (USPTO) *Do not type or write on this page. If you do, your application will be rejected.*

It is also possible to use the `get` method to retrieve a specific value from a `Map` object.

三

It is important that the said pasty mixture, which contains water and which will be extruded, be homogeneous; if necessary, after it is formed, when such a mixture is insufficiently homogeneous, it can be "smoothened" by passage through a homogenizing device.

The extrusion of step (2) is carried out at ambient temperature, as indicated above. In other words, in order to have such a temperature, the temperature of the extrusion head will be controlled at 15 to 20°C. This extrusion consists in forcing the passage of the pasty mixture through an extrusion head which has one or several dies of a given diameter, the said extrusion head being subjected to periodic vibrations or oscillations to form spherical droplets.

According to another characteristic of the invention, it is important to solidify the droplets relatively rapidly to "fix" them in the form which they have after fragmentation or cutting (here by vibrations) at the exit of the extrusion head. Thus, the solidification of step (3) is carried out with the aid of an inert gas current (notably nitrogen or argon) having a temperature less than 0°C and preferably less than -10°C. The droplets formed by gravity (or by excess pressure, which is the same thing) while the gaseous solidifying current goes (preferably) countercurrent to the flux (or trajectory) of the said droplets.

The solidification of step (3) with the aid of an inert gas current constitutes either the beginning of the solidification phase of the lyophilization process or the totality of the said phase.

The solidification phase of lyophilization comprises cooling of the mass to be lyophilized to a temperature between -18 and -80°C, preferably to a temperature from -30 to -50°C. Thus, for example, the inert gas current initiates the solidification by cooling the droplets to -12°C, and then complete solidification occurs in the lyophilizer until a temperature less than or equal to -18°C is reached (or less than or equal to -30°C, as indicated above). On the other hand, if the inert gaseous current cools the said droplets to a temperature of -45°C for example, then solidification in the lyophilizer does not have to be performed.

1. *What is the most important thing you can do to help your child succeed in school?*

DO NOT SIGN OR MARK THIS PAGE BLANK (USPTO) UNTIL YOU HAVE READ THE INSTRUCTIONS ON THE BACK OF THIS FORM.

With the first edition of the *Wörterbuch* the author had to content himself with a very brief account of the history of the language, and the present edition is no better off. The author's account of the history of the language is, however, very brief, and the present edition is no better off.

In step (4), the phase of sublimation of water in the lyophilization technique is carried out in the classical manner, with a temperature gradient and a reduced pressure gradient (i) to go from the solidification temperature at 1 bar to a temperature of 25-40°C at 0.3 mbar (in 1 to 2 hours) and then (ii), to continue sublimation for 10 minutes at 25-40°C at 0.05 mbar.

Advantageously, the lyophilization is performed using plates lined with a monolayer of solidified droplets.

The installation of Figure 1, for carrying out the method of the invention, comprises, schematically, a mixer 100 equipped with a rotating agitator 101, where the mixture is prepared of component (a), the active ingredient, of the components of the excipient, including components (b1), (b2) and optionally (b3), and of component (c), water. After homogenization, the active ingredient is present in this mixture in the form of a solution, suspension or emulsion.

With the aid of a device 102, mixer 100 feeds a container 103, in which a vibration device with periodic oscillation 105 connected to the extrusion head is arranged. These vibrations are produced by a frequency generator 104.

From a die 112, the droplets (not shown) fall by gravity toward the bottom of container 103 to form ensemble 106. Under the action of a cold inert gas flow (not shown) which is ascending (i.e. circulating countercurrent with respect to the flux of the droplets), the said droplets are solidified (for example, at -15°C). With the aid of a device 107, the solidified droplets are charged onto a lyophilization plate 108 and then introduced into lyophilizer 109 which comprises notably a tunnel 110 and a cooling device 111 (end of the said solidification phase of -18 to -80°C) and heating (sublimation phase).

Moreover, orifices (not shown) are provided for the removal of the cooling gas flow at the top of container 103 and/or laterally at the level of the extrusion head or slightly below.

Such a difference in the amount of water required to keep the soil moist is due to the fact that the soil in the first case is composed of fine particles, while in the second case it is composed of coarse particles.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

If necessary, the portion of container 103 that contains the ensemble of solidified droplets 106, device 107 and plate 108 can be located inside a cooling container (not shown).

Optionally, if necessary, to avoid disintegration of the droplets on the one hand and their agglomeration (among themselves or to the wall), on the other hand, the contents of the assembly of elements 106, 107 and 108 or at least one of these (notably 106 and 108) can be placed into a fluidized bed. Such a fluidized bed is advantageous for obtaining, in particular, filling of the plate 108 in the form of a monolayer of solidified droplets.

Figure 2 is a diagram illustrating an embodiment of the method of the invention for the preparation of microbeads. This diagram includes:

- at 200, the preparation of the mixture containing the active ingredient (a), the hydrophilic components (b1), (b2) and optionally (b3), which is the physiologically acceptable excipient, and water; this mixture has a viscosity between 0.1 and 0.3 Pa·s;
- at 201, the extrusion of this mixture under vibration to obtain droplets;
- at 202, isolated droplets 10 falling by gravity;
- at 203, the solidification of the droplets 10 by means of a countercurrent inert gas flow, in order to obtain isolated and solidified droplets 11;
- at 204, the lyophilization of the isolated and solidified droplets 11, to obtain lyophilized microbeads 1; this lyophilization includes the continuation of solidification and then sublimation of the water;
- the lyophilized microbeads 1 obtained at 204 are then either (i) packaged at 205 into bottles, or (ii) are coated at 206 with a polymer coat 2 with a continuous wall and preferably a porous one and then are directed according to arrow 207 toward packaging, notably into bottles as at 205.

At step (5), coating of the isolated microbeads is performed, if this is preferable, these microbeads having been obtained according to the method of the invention by extrusion and then lyophilization. As indicated above, the coating of the lyophilizate, as it is done for tablets, cannot be realized, even if one knows that one can incorporate coated products into oral lyophilizates. On the other hand, it is entirely possible to coat the microbeads, notably, in order to mask the taste of bitter and unpleasant products, to prolong or modify the

Wit, p. 107. *Modus operandi* is a technical term, and *method* is a general term, as is *procedure*.

Such a system of government is more effective in preventing the abuse of power, and it is more likely to produce a stable and just society. It is also more representative of the people, as it allows for a wider range of political participation and representation.

THIS PAGE IS BLANK (USPTO)

liberation of the active ingredient or to protect active ingredients that are sensitive to external degradation agents.

The lyophilized microbeads can be coated with various gastric-juice soluble agents, either in an organic medium or in an aqueous medium, after prior isolation. The coating can be done by spraying in a bed fluidized with air, notably of the GLATT or WÜRSTER type.

Among the coating agents, one can cite specifically:

- semisynthetic cellulose derivatives, such as, specifically, methylcellulose, ethylcellulose, hydroxypropylmethylcellulose, hydroxypropylcellulose phthalate and cellulose phthalate/acetate,
- esters of polyacrylic acid and polymethacrylic acid,
- copolymers of ethylene/vinyl acetate,
- polymethylsiloxanes,
- polyacrylamides,
- polyvinylpyrrolidones and poly(vinyl acetate),
- polylactic, polyglycolic acids and their copolymers,
- polyurethane,
- polypeptides,
- etc.

Coating of a lyophilized microbead with a microporous, semipermeable membrane, obtained by incorporation of soluble products in the polymer film, with a continuous wall, leads to the formation of a type of elemental osmotic pump without supplemental addition of an osmotic agent such as sodium and potassium salt; since, by definition, the lyophilized product is very hydrophilic, it has a tendency to absorb water from the exterior when it is placed in the presence of water; the water dissolves the active ingredient and it creates an osmotic pressure which expels the aqueous solution containing the active ingredient.

The product dissolved with water leaves the microbead gradually as water penetrates into it. Thus, one obtains regular liberation of the active substance. By using an appropriate formulation of the oral lyophilizate and with judicious choice of the membrane, one can

It is the author's opinion that the best way to approach the problem of the use of the *U.S. Army* in the *Philippines* is to consider the *U.S. Army* as a *U.S. Army* and not as a *Philippine Army*.

1. Theoretical framework and methodology

It is suggested that the following should be done to improve the quality of the data collected by the survey:

1. *Journal of a Discrepant Stimulus* (1966), 10, 101-110. (10)

THIS PAGE BLANK (USPTO)

For more information on the study, please contact Dr. Michael J. Hwang at (310) 794-3111, ext. 2211.

modulate the liberation of active ingredients "upon demand", which permits efficient chronotherapy.

Figure 3 illustrates schematically the operation of the lyophilized and coated microbeads as osmotic "pumps" or "reservoirs". Microbead 1, which contains here an active ingredient in the form of microparticles 3, is coated with a semipermeable coating or envelope 2. After oral administration, the water or aqueous body fluids (in the case in question, gastric juice), penetrates envelope 2 along arrows 4 and then leaves from it along arrows 5 while entraining the active ingredient 3 along arrows 6. This mode of operation is suitable when the active ingredient is soluble in water and the body fluids contain water.

As a variation, one can provide gastric-juice-resistant coating in order to liberate the active ingredient in the enteral area.

BETTER EMBODIMENT

A better embodiment of carrying out the method according to the invention consists in preparing microbeads having a diameter calibrated in the range of 0.1-1.8 mm, by proceeding as follows:

- (1) preparation (at ambient temperature) of a homogeneous mixture having a viscosity between 0.1 and 0.3 Pa·s from
 - (a) 100 parts by weight of an active ingredient,
 - (b) a substantially hydrophilic excipient containing
 - (b1) 10 to 350 parts by weight of a polymer component having a molecular weight greater than or equal to 10,000 daltons, which swells in water and chosen from the group consisting of gum arabic, xanthan gum, polyvinylpyrrolidone, carboxymethylcellulose, cellulose ethers (specifically, methyl-, ethyl-, propyl-, hydroxyethyl- or hydroxypropylcellulose), dextran and their mixtures,
 - (b2) 5 to 350 parts by weight of a water-soluble or water-dispersible component serving as diluent and chosen from the group consisting of lactose, glycine, mannitol, glucose, sucrose, maltodextrin, cyclodextrin and its derivatives, synthetic sweeteners (specifically, aspartame and other analogous dipeptides, cyclamates and saccharinates), natural or synthetic aromas and their mixtures, and
 - (b3) optionally, 0.005 to 3 parts by weight of a surfactant component, and

100-10000000000000000000
100-10000000000000000000

100-10000000000000000000
100-10000000000000000000
100-10000000000000000000

100-10000000000000000000
100-10000000000000000000
100-10000000000000000000

100-10000000000000000000
100-10000000000000000000

100-10000000000000000000
100-10000000000000000000
100-10000000000000000000

THIS PAGE BLANK (USPTO) PUSLIPN 01000000000000000000
100-10000000000000000000

100-10000000000000000000
100-10000000000000000000
100-10000000000000000000

100-10000000000000000000
100-10000000000000000000
100-10000000000000000000

100-10000000000000000000
100-10000000000000000000

100-10000000000000000000
100-10000000000000000000
100-10000000000000000000

100-10000000000000000000
100-10000000000000000000
100-10000000000000000000

- (c) water in a quantity sufficient for obtaining the said viscosity of 0.1-0.3 Pa·s;
- (2) extrusion of the mixture thus obtained at ambient temperature (15°C to 20°C) and fragmentation of the extrudate with the aid of vibrations at a frequency of 50 to 10,000 Hz (these vibrations being applied specifically to the extrusion head);
- (3) solidification of the droplets thus obtained, with the aid of a countercurrent inert gas flow, while the said droplets are falling by gravity, the solidification being continued in a lyophilizer to a temperature of -30°C to -50°C, and
- (4) elimination of the water in the said lyophilizer by sublimation.

According to this better embodiment, the collection of the solidified droplets by the countercurrent is made in the form of a monolayer, and the lyophilization is also carried out in the form of a charge of droplets also constituting a monolayer.

Regarding the utilization of the lyophilized microparticles of the invention, it should be pointed out that

- in human and veterinary therapy, notably for warm-blooded animals, such as mammals, microbeads, optionally coated (having a diameter calibrated between 0.1 and 1.8 mm) are recommended, destined to be administered orally;
- in cosmetics, coated microbeads are recommended (having a calibrated diameter between 0.05 and 0.5 mm) destined to be incorporated in cream-type, ointment or lotion preparations; the coating of the said microbeads may contain collagen (or modified collagen) which is cleavable by collagenases contained in perspiration;
- in human dietetics, microbeads or small rods are recommended; and
- in the field of foods, both for humans and animals, little rods are recommended, containing an antibiotic, a growth factor, an amino acid, a peptide or one of their mixtures as active ingredient.

Other advantages and characteristics of the invention will be understood better upon reading the practical examples which follow, which, nevertheless, do not represent a limitation but are given by way of illustration.

272 *Journal of Health Politics, Policy and Law*

¹² See, for example, the discussion of the 'moral economy' in the work of E. P. Thompson, *Whigs and Hunters* (London, 1975).

Geographic Region	Number of sites	Number of samples	Number of samples with data	Number of samples with data and with calculated values
North America	14	14	14	14
Europe	10	10	10	10
South America	1	1	1	1
Africa	1	1	1	1
Oceania	1	1	1	1

the first time in the history of the world, that the whole of the human race, in all its parts, and in all its forms, and in all its conditions, and in all its relations, is to be subjected to the same law, and to the same power, and to the same government, and to the same law of right and wrong, and to the same law of retribution and recompence.

and the present, the author's edition. The first of these, "The Life and Times of the Late Dr. John Wesley, and the Progress of Methodism in England and America," was published in 1791, and the second, "A Short History of the Life and Times of the Late Dr. John Wesley, and the Progress of Methodism in England and America," in 1792.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

For the first time in the history of the world, the people of the United States have the opportunity to determine by their own vote the question of their political status.

For the first time in the history of the world, the law of God is written in the heart of man.

EXAMPLE 1 Paracetamol microbeads

A mixture to be extruded is prepared, having the following formulation:

Paracetamol	100.00 g
Dextran 70,000	10.00 g
Xanthan gum	0.05 g
Lactose	15.00 g
Polysorbate 60	0.40 g
Water	120.00 g

The lactose, polysorbate 60 and dextran 70,000 are dissolved in the water. Then the paracetamol (grain size 50-200 μm) is added, dispersed with the aid of a homogenizer operating at an angular velocity of 2000 rpm for 2 minutes. Thus a mixture is obtained which has a viscosity between 0.1 and 0.3 Pa·s at ambient temperature.

This mixture is introduced into an extruder, the extrusion head of which has several dies, each having an orifice with a diameter of 0.5 mm and each subjected to vibrations at a frequency of 100 Hz. The droplets formed are solidified with the aid of a countercurrent flow of nitrogen and then brought in the form of a monolayer (during the solidification phase of the lyophilizer) at a temperature between -40°C and -45°C.

The water in the solidified droplets is eliminated by sublimation by reheating to +35°C at a pressure of 0.300 mbar and then, for 10 minutes at +35°C, to a pressure of 0.050 mbar.

The lyophilized microbeads thus obtained have an excellent mechanical strength and have a particle size of 1.200 mm.

EXAMPLE 2 Microbeads of probucol

Starting from a mixture having the following formulation:

Probucol	100 g
Sodium lauryl sulfate	2 g
Dextran 70	13 g
Lactose	30 g
Water	300 g

on prepares microbeads in the manner described in Example 1, with the difference that the particle size of Probucol is 2 to 10 μm and the dies have a diameter of 0.6 mm. Thus, lyophilized microbeads are obtained with a diameter of 1.5 mm.

卷之三

1. *Pyrope* is a name given to a species of garnet which is of a deep red color, and which is often found in the same locality with *Andradite*.

the following table, from which it will be seen that the average number of days required for the completion of the various processes is as follows:

THIS PAGE BLANK (USPTO)

And this is the reason that the author of the book of the prophet Jeremiah, in the 13th chapter, says, "Behold, I will bring a nation against you from the north, and they shall make you a desolation, and a place of waste, and you shall know that I am the Lord."

2. 1000
3. 2
4. 3
5. 4
6. 5
7. 6
8. 7
9. 8
10. 9
11. 10
12. 11
13. 12
14. 13
15. 14
16. 15
17. 16
18. 17
19. 18
20. 19
21. 20
22. 21
23. 22
24. 23
25. 24
26. 25
27. 26
28. 27
29. 28
30. 29
31. 30
32. 31
33. 32
34. 33
35. 34
36. 35
37. 36
38. 37
39. 38
40. 39
41. 40
42. 41
43. 42
44. 43
45. 44
46. 45
47. 46
48. 47
49. 48
50. 49
51. 50
52. 51
53. 52
54. 53
55. 54
56. 55
57. 56
58. 57
59. 58
60. 59
61. 60
62. 61
63. 62
64. 63
65. 64
66. 65
67. 66
68. 67
69. 68
70. 69
71. 70
72. 71
73. 72
74. 73
75. 74
76. 75
77. 76
78. 77
79. 78
80. 79
81. 80
82. 81
83. 82
84. 83
85. 84
86. 85
87. 86
88. 87
89. 88
90. 89
91. 90
92. 91
93. 92
94. 93
95. 94
96. 95
97. 96
98. 97
99. 98
100. 99
101. 100
102. 101
103. 102
104. 103
105. 104
106. 105
107. 106
108. 107
109. 108
110. 109
111. 110
112. 111
113. 112
114. 113
115. 114
116. 115
117. 116
118. 117
119. 118
120. 119
121. 120
122. 121
123. 122
124. 123
125. 124
126. 125
127. 126
128. 127
129. 128
130. 129
131. 130
132. 131
133. 132
134. 133
135. 134
136. 135
137. 136
138. 137
139. 138
140. 139
141. 140
142. 141
143. 142
144. 143
145. 144
146. 145
147. 146
148. 147
149. 148
150. 149
151. 150
152. 151
153. 152
154. 153
155. 154
156. 155
157. 156
158. 157
159. 158
160. 159
161. 160
162. 161
163. 162
164. 163
165. 164
166. 165
167. 166
168. 167
169. 168
170. 169
171. 170
172. 171
173. 172
174. 173
175. 174
176. 175
177. 176
178. 177
179. 178
180. 179
181. 180
182. 181
183. 182
184. 183
185. 184
186. 185
187. 186
188. 187
189. 188
190. 189
191. 190
192. 191
193. 192
194. 193
195. 194
196. 195
197. 196
198. 197
199. 198
200. 199
201. 200
202. 201
203. 202
204. 203
205. 204
206. 205
207. 206
208. 207
209. 208
210. 209
211. 210
212. 211
213. 212
214. 213
215. 214
216. 215
217. 216
218. 217
219. 218
220. 219
221. 220
222. 221
223. 222
224. 223
225. 224
226. 225
227. 226
228. 227
229. 228
230. 229
231. 230
232. 231
233. 232
234. 233
235. 234
236. 235
237. 236
238. 237
239. 238
240. 239
241. 240
242. 241
243. 242
244. 243
245. 244
246. 245
247. 246
248. 247
249. 248
250. 249
251. 250
252. 251
253. 252
254. 253
255. 254
256. 255
257. 256
258. 257
259. 258
260. 259
261. 260
262. 261
263. 262
264. 263
265. 264
266. 265
267. 266
268. 267
269. 268
270. 269
271. 270
272. 271
273. 272
274. 273
275. 274
276. 275
277. 276
278. 277
279. 278
280. 279
281. 280
282. 281
283. 282
284. 283
285. 284
286. 285
287. 286
288. 287
289. 288
290. 289
291. 290
292. 291
293. 292
294. 293
295. 294
296. 295
297. 296
298. 297
299. 298
300. 299
301. 300
302. 301
303. 302
304. 303
305. 304
306. 305
307. 306
308. 307
309. 308
310. 309
311. 310
312. 311
313. 312
314. 313
315. 314
316. 315
317. 316
318. 317
319. 318
320. 319
321. 320
322. 321
323. 322
324. 323
325. 324
326. 325
327. 326
328. 327
329. 328
330. 329
331. 330
332. 331
333. 332
334. 333
335. 334
336. 335
337. 336
338. 337
339. 338
340. 339
341. 340
342. 341
343. 342
344. 343
345. 344
346. 345
347. 346
348. 347
349. 348
350. 349
351. 350
352. 351
353. 352
354. 353
355. 354
356. 355
357. 356
358. 357
359. 358
360. 359
361. 360
362. 361
363. 362
364. 363
365. 364
366. 365
367. 366
368. 367
369. 368
370. 369
371. 370
372. 371
373. 372
374. 373
375. 374
376. 375
377. 376
378. 377
379. 378
380. 379
381. 380
382. 381
383. 382
384. 383
385. 384
386. 385
387. 386
388. 387
389. 388
390. 389
391. 390
392. 391
393. 392
394. 393
395. 394
396. 395
397. 396
398. 397
399. 398
400. 399
401. 400
402. 401
403. 402
404. 403
405. 404
406. 405
407. 406
408. 407
409. 408
410. 409
411. 410
412. 411
413. 412
414. 413
415. 414
416. 415
417. 416
418. 417
419. 418
420. 419
421. 420
422. 421
423. 422
424. 423
425. 424
426. 425
427. 426
428. 427
429. 428
430. 429
431. 430
432. 431
433. 432
434. 433
435. 434
436. 435
437. 436
438. 437
439. 438
440. 439
441. 440
442. 441
443. 442
444. 443
445. 444
446. 445
447. 446
448. 447
449. 448
450. 449
451. 450
452. 451
453. 452
454. 453
455. 454
456. 455
457. 456
458. 457
459. 458
460. 459
461. 460
462. 461
463. 462
464. 463
465. 464
466. 465
467. 466
468. 467
469. 468
470. 469
471. 470
472. 471
473. 472
474. 473
475. 474
476. 475
477. 476
478. 477
479. 478
480. 479
481. 480
482. 481
483. 482
484. 483
485. 484
486. 485
487. 486
488. 487
489. 488
490. 489
491. 490
492. 491
493. 492
494. 493
495. 494
496. 495
497. 496
498. 497
499. 498
500. 499
501. 500
502. 501
503. 502
504. 503
505. 504
506. 505
507. 506
508. 507
509. 508
510. 509
511. 510
512. 511
513. 512
514. 513
515. 514
516. 515
517. 516
518. 517
519. 518
520. 519
521. 520
522. 521
523. 522
524. 523
525. 524
526. 525
527. 526
528. 527
529. 528
530. 529
531. 530
532. 531
533. 532
534. 533
535. 534
536. 535
537. 536
538. 537
539. 538
540. 539
541. 540
542. 541
543. 542
544. 543
545. 544
546. 545
547. 546
548. 547
549. 548
550. 549
551. 550
552. 551
553. 552
554. 553
555. 554
556. 555
557. 556
558. 557
559. 558
560. 559
561. 560
562. 561
563. 562
564. 563
565. 564
566. 565
567. 566
568. 567
569. 568
570. 569
571. 570
572. 571
573. 572
574. 573
575. 574
576. 575
577. 576
578. 577
579. 578
580. 579
581. 580
582. 581
583. 582
584. 583
585. 584
586. 585
587. 586
588. 587
589. 588
590. 589
591. 590
592. 591
593. 592
594. 593
595. 594
596. 595
597. 596
598. 597
599. 598
600. 599
601. 600
602. 601
603. 602
604. 603
605. 604
606. 605
607. 606
608. 607
609. 608
610. 609
611. 610
612. 611
613. 612
614. 613
615. 614
616. 615
617. 616
618. 617
619. 618
620. 619
621. 620
622. 621
623. 622
624. 623
625. 624
626. 625
627. 626
628. 627
629. 628
630. 629
631. 630
632. 631
633. 632
634. 633
635. 634
636. 635
637. 636
638. 637
639. 638
640. 639
641. 640
642. 641
643. 642
644. 643
645. 644
646. 645
647. 646
648. 647
649. 648
650. 649
651. 650
652. 651
653. 652
654. 653
655. 654
656. 655
657. 656
658. 657
659. 658
660. 659
661. 660
662. 661
663. 662
664. 663
665. 664
666. 665
667. 666
668. 667
669. 668
670. 669
671. 670
672. 671
673. 672
674. 673
675. 674
676. 675
677. 676
678. 677
679. 678
680. 679
681. 680
682. 681
683. 682
684. 683
685. 684
686. 685
687. 686
688. 687
689. 688
690. 689
691. 690
692. 691
693. 692
694. 693
695. 694
696. 695
697. 696
698. 697
699. 698
700. 699
701. 700
702. 701
703. 702
704. 703
705. 704
706. 705
707. 706
708. 707
709. 708
710. 709
711. 710
712. 711
713. 712
714. 713
715. 714
716. 715
717. 716
718. 717
719. 718
720. 719
721. 720
722. 721
723. 722
724. 723
725. 724
726. 725
727. 726
728. 727
729. 728
730. 729
731. 730
732. 731
733. 732
734. 733
735. 734
736. 735
737. 736
738. 737
739. 738
740. 739
741. 740
742. 741
743. 742
744. 743
745. 744
746. 745
747. 746
748. 747
749. 748
750. 749
751. 750
752. 751
753. 752
754. 753
755. 754
756. 755
757. 756
758. 757
759. 758
760. 759
761. 760
762. 761
763. 762
764. 763
765. 764
766. 765
767. 766
768. 767
769. 768
770. 769
771. 770
772. 771
773. 772
774. 773
775. 774
776. 775
777. 776
778. 777
779. 778
780. 779
781. 780
782. 781
783. 782
784. 783
785. 784
786. 785
787. 786
788. 787
789. 788
790. 789
791. 790
792. 791
793. 792
794. 793
795. 794
796. 795
797. 796
798. 797
799. 798
800. 799
801. 800
802. 801
803. 802
804. 803
805. 804
806. 805
807. 806
808. 807
809. 808
810. 809
811. 810
812. 811
813. 812
814. 813
815. 814
816. 815
817. 816
818. 817
819. 818
820. 819
821. 820
822. 821
823. 822
824. 823
825. 824
826. 825
827. 826
828. 827
829. 828
830. 829
831. 830
832. 831
833. 832
834. 833
835. 834
836. 835
837. 836
838. 837
839. 838
840. 839
841. 840
842. 841
843. 842
844. 843
845. 844
846. 845
847. 846
848. 847
849. 848
850. 849
851. 850
852. 851
853. 852
854. 853
855. 854
856. 855
857. 856
858. 857
859. 858
860. 859
861. 860
862. 861
863. 862
864. 863
865. 864
866. 865
867. 866
868. 867
869. 868
870. 869
871. 870
872. 871
873. 872
874. 873
875. 874
876. 875
877. 876
878. 877
879. 878
880. 879
881. 880
882. 881
883. 882
884. 883
885. 884
886. 885
887. 886
888. 887
889. 888
890. 889
891. 890
892. 891
893. 892
894. 893
895. 894
896. 895
897. 896
898. 897
899. 898
900. 899
901. 900
902. 901
903. 902
904. 903
905. 904
906. 905
907. 906
908. 907
909. 908
910. 909
911. 910
912. 911
913. 912
914. 913
915. 914
916. 915
917. 916
918. 917
919. 918
920. 919
921. 920
922. 921
923. 922
924. 923
925. 924
926. 925
927. 926
928. 927
929. 928
930. 929
931. 930
932. 931
933. 932
934. 933
935. 934
936. 935
937. 936
938. 937
939. 938
940. 939
941. 940
942. 941
943. 942
944. 943
945. 944
946. 945
947. 946
948. 947
949. 948
950. 949
951. 950
952. 951
953. 952
954. 953
955. 954
956. 955
957. 956
958. 957
959. 958
960. 959
961. 960
962. 961
963. 962
964. 963
965. 964
966. 965
967. 966
968. 967
969. 968
970. 969
971. 970
972. 971
973. 972
974. 973
975. 974
976. 975
977. 976
978. 977
979. 978
980. 979
981. 980
982. 981
983. 982
984. 983
985. 984
986. 985
987. 986
988. 987
989. 988
990. 989
991. 990
992. 991
993. 992
994. 993
995. 994
996. 995
997. 996
998. 997
999. 998
1000. 999

EXAMPLE 3 Microbeads of piroxicam

Starting from a mixture having the following formulation:

Piroxicam	2.00 g
Dextran 70	6.00 g
Xanthan gum	0.05 g
Lactose	6.00 g
Tween 60	0.10 g
Water	500.00 g

microbeads are prepared using the mode of operation described in Example 1, with the difference that the particle size of piroxicam is 2 to 5 μm and that the dies have a diameter of 0.2 mm. One obtains lyophilized microbeads which have a diameter of 0.500 mm.

EXAMPLE 4 Microbeads of phloroglucinol

Starting from a mixture having the following formulation:

Phloroglucinol	80 g
Dextran 70	20 g
Aspartame	2 g
Mannitol	10 g
Water	500 g

lyophilized microbeads are prepared according to the method of operation of Example 3, their diameter being 0.500 mm.

EXAMPLE 5 Tiadenol microbeads

Starting from a mixture having the following formulation:

Phase A:

Tiadenol	100 g
Polysorbate 60	2 g
Fatty acid polyethoxy ether	2 g
Miglyol 812	20 g

Phase B:

Dextran 70	10 g
Lactose	5 g
Water	50 g

microbeads are prepared according to the protocol which includes the preparation of the mixture of Phase A at 70°C and that of Phase B at 70°C, mixing of A and B, homogenizing the resulting mixture using a Turrax-type apparatus, operating at an angular velocity of 5000 rpm for 5 minutes, introduction of the resulting homogeneous mixture into the extruder and

¹⁰ See, e.g., *W. H. H. Stoddard, The American Renaissance: A Study in National Culture* (1923).

and the author of the book, Dr. A. H. Smith, a well-known naturalist, who
has written a number of books on natural history and especially on
the birds of the United States. The author has also written a number
of articles on the birds of the United States, and has contributed to
the "American Museum of Natural History" a number of specimens
of birds, which are now in the collection of the museum. The author
has also written a number of articles on the birds of the United States,
and has contributed to the "American Museum of Natural History" a
number of specimens of birds, which are now in the collection of the
museum.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

1. *Chlorophytum comosum* (L.) Willd. (Asparagaceae) - *Chlorophytum comosum* (L.) Willd. (Asparagaceae) - *Chlorophytum comosum* (L.) Willd. (Asparagaceae)

then reproducing the method of operation described in Example 2. The lyophilized microbeads obtained have a particle size of 1.5 mm.

EXAMPLE 6 Coating

The microbeads obtained in Example 1 were coated to mask their aftertaste, using the following coating solution:

Ethylcellulose	12.5% by weight
Lactose	10% by weight
Dibutyl phthalate	1% by weight
Isopropanol	66.5% by weight

Into an apparatus with a bed fluidized with air of the type GLATT WSG 5, 1 kg of microbeads are introduced and the apparatus is heated to 50 to 55°C so as to have the temperature of the coated product as 30-35°C. The coating solution described above is sprayed at a flow rate of 2-4 mg/min and a spraying pressure of 2 bar, for 120 minutes with a final drying of 30 minutes. Thus one obtains a coating that represents about 5% by weight of the weight of each microbead. The product thus coated has a neutral taste and is suitable for oral administration without significant modification of its rate of liberation in the stomach.

EXAMPLE 7 Coating solution

Using a coating solution having the following formulation:

Eudragit L 100	7.3% by weight
Dibutyl phthalate	1.5% by weight
Talc	1.8% by weight
Isopropanol	89.4% by weight

an enteral coating is obtained for the microbeads of Example 2, the coating representing 5 to 10% by weight with respect to the weight of the said microbeads.

EXAMPLES 8-12

By proceeding according to the mode of operation described in Example 1 and varying only the frequency of the vibrations, one obtains microbeads of paracetamol having a diameter of 1.5 mm, 1.0 mm, 0.7 mm, 0.5 mm and 0.1 mm, respectively, with vibrations of 50 Hz, 500 Hz, 1000 Hz, 2000 Hz and 10,000 Hz, respectively.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

300

OF THE PAGES

OF THE PAGES OF THE PAGES OF THE PAGES OF THE PAGES

OF THE PAGES OF THE PAGES OF THE PAGES OF THE PAGES

OF THE PAGES OF THE PAGES OF THE PAGES OF THE PAGES

OF THE PAGES OF THE PAGES OF THE PAGES OF THE PAGES

OF THE PAGES OF THE PAGES OF THE PAGES OF THE PAGES

OF THE PAGES OF THE PAGES OF THE PAGES OF THE PAGES

OF THE PAGES OF THE PAGES OF THE PAGES OF THE PAGES

OF THE PAGES OF THE PAGES OF THE PAGES OF THE PAGES

OF THE PAGES OF THE PAGES OF THE PAGES OF THE PAGES

OF THE PAGES OF THE PAGES OF THE PAGES OF THE PAGES

OF THE PAGES OF THE PAGES OF THE PAGES OF THE PAGES

OF THE PAGES OF THE PAGES OF THE PAGES OF THE PAGES

OF THE PAGES OF THE PAGES OF THE PAGES OF THE PAGES

EXAMPLES 13-14 Flerobuterol microbeads

Starting from the following formulations:

	<u>Example 13</u>	<u>Example 14</u>
Flerobuterol	3 g	3 g
Lactose	25 g	-
Beta-cyclodextrin	-	30 g
Dextran 70	25 g	25 g
Sodium saccharinate	3 g	3 g
Water	100 g	100 g

microbeads are prepared according to the invention.

Die diameter: 0.2 mm

Microbead diameter: 0.5 mm

EXAMPLE 15 Carbinoxamine microbeads

Starting from the following formulation:

Carbinoxamine maleate	20 g
Glycine	20 g
Dextran 70	10 g
Aspartame	5 g
Xanthan gum	1 g
Water	100 g

microbeads are prepared according to the invention.

Die diameter: 0.2 mm

Microbead diameter: 0.5 mm

EXAMPLES 16-17 Modafinil microbeads

Starting from the following formulations:

	<u>Example 16</u>	<u>Example 17</u>
Modafinil*	100 g	100 g
Sodium saccharinate	2 g	2 g
Dextran 70	10 g	20 g
Tween 80	2 g	2 g
hydroxypropyl- β -cyclodextrin	100 g	-
Lactose or mannitol	-	40 g
Xanthan gum	1 g	1 g
Water	200 g	200 g

POLYMER LETTERS EDITION

Journal of the American Statistical Association, 1937, 32, 100-108.

ANSWER TO THE QUESTION OF THE PRESENCE OF A HUMAN SOUL IN AN EMBRYO

THEORY OF THE CLOUDS OF THE MILKY WAY

THIS PAGE BLANK (USPTO)

1. 1970 年 1 月 1 日起，新办的外商独资企业，其注册资本的 20% 可以是外币。

¹⁰ See, for example, the discussion of the 1992 Constitutional Convention in the *Constitutional Convention of 1992: The Final Report* (1993).

(*) Modafinil particle size: 2-5 μm .

Microbeads according to the invention are prepared.

Die diameter: 0.5 mm

Microbead diameter: 1 mm

EXAMPLES 18-19 Microbeads of dexfenfluramine

Starting from the following formulations

	<u>Example 18</u>	<u>Example 19</u>
Dexfenfluramine*	300 g	300 g
Dextran 70	20 g	20 g
Xanthan gum	0.5 g	0.5 g
Citric acid	5 g	5 g
Aspartame	6 g	6 g
Mannitol	50 g	-
Beta-cyclodextrin	-	50 g
Water	300 g	300 g

Note

(*) Particle size of the dexfenfluramine: 5-10 μm , microbeads according to the invention are prepared.

Die diameter: 0.5 mm

Microbead diameter: 1.2 mm

EXAMPLE 20 Microbeads of loperamide

Starting from the following formulation:

Loperamide	2 g
Aspartame	20 g
Dextran 70	20 g
Tween 60	1 g
Xanthan gum	1 g
Mannitol	20 g
Water	100 g

microbeads according to the invention are prepared.

Die diameter: 0.5 mm

Microbead diameter: 1 mm

EXAMPLE 21 Microbeads of lorazepam

Starting from the following formulation

Lorazepam	2.5	g
Aspartame	8	g
Polyvinylpyrrolidone	25	g
Tween 60	1	g
Xanthan gum	1	g
Dimethyl- β -cyclodextrin	40	g
Water	100	g

microbeads according to the invention are prepared.

Die diameter: 0.2 mm

Microbead diameter: 0.5 mm.

"THE SONG OF THE SWAN" 11

THIS PAGE BLANK (USPTO)

For the first time, the results of the 2010 census are available online, and the data is being used to create a new map of congressional districts.

THE BOSTONIAN

PATENT CLAIMS

1. Method for the preparation of particles which are useful specifically in therapy, each particle comprising an excipient which forms a matrix and at least one active ingredient that is homogeneously distributed in the bulk of the matrix, the said method being characterized by the fact that it comprises the production of dry cores of regular shape, preferably spherical shape, by extrusion or forming, followed by lyophilization, and then each dry core can be coated, on the one hand, or used in a more complex preparation, on the other hand.

2. Method according to Claim 1, characterized by the fact that it includes

- preparation of a pasty mixture having a viscosity less than 1 Pa·s, measured at ambient temperature (15-20°C),
- extrusion of the said pasty mixture and cutting of the extrudate thus obtained, in the form of wet particles with a size generally between 0.01 and 5 mm,
- solidification of the said particles by contact with an inert fluid at a temperature below 0°C, and
- drying the said particles thus solidified by cryodesiccation.

3. Method according to Claim 2, characterized by the fact that the solidification is carried out while the wet particles drop in a cooled gaseous fluid that circulates countercurrent to them.

4. Method according to Claim 1, for the preparation of particles, each comprising an excipient, forming a matrix and at least one active ingredient homogeneously distributed in the bulk of the said matrix, the said process, which comprises extrusion operations followed by lyophilization, being characterized by the fact that it comprises the steps consisting of:

(1) preparation of a homogeneous mixture from

- (a) at least one active ingredient,
- (b) a physiologically acceptable hydrophilic excipient, and
- (c) water,

so as to obtain a pasty mixture which has a viscosity less than 1 Pa·s measured at ambient temperature (15-20°C);

19. The following table gives the results of the experiments on the effect of the different factors on the yield of the product.

1. *Constitutive and regulatory genes in the *lactose operon**

19. The following table shows the results of the 1997-1998 survey of the 1997-1998 school year.

10. *W. E. H. Dugdale, The Life and Times of Sir Isaac Newton, Vol. II, p. 100.*

THIS PAGE BLANK (USPTO)

Introducing the new *Journal of Clinical Psychology in Practice*—the first journal devoted to the application of psychological theory and research to the treatment of mental health problems.

1000

- (2) extrusion of the homogeneous mixture thus obtained and cutting of the extrudate to obtain wet particles;
- (3) solidification of the said particles thus obtained while they fall by gravity in an inert gas flow having a temperature less than 0°C; and
- (4) drying the said particles by cryodesiccation.

5. Method according to Claim 4, characterized by the fact that the extrusion is carried out at ambient temperature (15-20°C).

6. Method according to Claim 4, characterized by the fact that the pasty mixture containing water has a viscosity between 0.1 and 0.3 Pa·s at 15-20°C.

7. Method according to Claim 4, characterized by the fact that the hydrophilic excipient (b) contains two essential components:

- (b1) a polymeric component which has a molecular weight greater than or equal to 10,000 daltons, swells in the presence of water, and
- (b2) a water-soluble or water-dispersible component serving as diluent.

8. Method according to Claim 7, characterized by the fact that component (b1) is a substance chosen from a group comprising gum arabic, xanthan gum, tragacanth gum, alginates, pectinates, polyvinylpyrrolidone, polyethylene glycols, cellulose, carboxymethyl-cellulose, cellulose ethers, carboxymethylchitin, dextran, chitosan, gelatin, acrylic and methacrylic polymers and copolymers, colloidal silica and their mixtures.

9. Method according to Claim 7, characterized by the fact that component (b2) is a substance chosen from a group consisting of sugars and dextrans.

10. Method according to Claim 7, characterized by the fact that component (b2) is chosen from a group comprising lactose, glycine, mannitol, glucose, sucrose, maltodextrin, cyclodextrin and its derivatives, synthetic sweeteners, natural or synthetic aromas and their mixtures.

11. Method according to Claim 4, characterized by the fact that in step (1) one uses
 - (a) 100 parts by weight of an active ingredient,
 - (b1) 10 to 350 parts by weight of a polymer that swells in water, and
 - (b2) 5 to 350 parts by weight of a substance chosen from sugars, dextrins and their mixtures.
12. Method according to Claim 4, characterized by the fact that in step (1), one also uses
 - (b3) a surfactant component, specifically at a rate of 0.05 to 3 parts by weight of the said surfactant component per 100 parts by weight of active ingredient.
13. Method according to Claim 4, characterized by the fact that the solidification in step (3) is initiated by the said inert gas current circulating countercurrent to the trajectory of the wet particles then continued to a temperature in the range from -18 to -80°C (preferably -30 to -50°C) in a lyophilizer.
14. Method according to Claim 4, characterized by the fact that it also comprises, after step (4), a step consisting of:
 - (5) coating each of the lyophilized particles thus obtained, inside a polymer membrane with continuous wall.
15. Method according to Claim 4, characterized by the fact that it comprises the steps consisting of
 - (1) preparation of a homogeneous mixture at ambient temperature having a viscosity between 0.1 and 0.3 Pa·s from
 - (a) 100 parts by weight of an active ingredient,
 - (b) a substantially hydrophilic excipient containing
 - (b1) 10 to 350 parts by weight of a polymer component having a molecular weight greater than or equal to 10,000 daltons, which swells in water and is chosen from a group comprising gum arabic, xanthan gum, polyvinylpyrrolidone, carboxymethylcellulose, cellulose ethers, dextran and their mixtures,
 - (b2) 5 to 350 parts by weight of a water-soluble or water-dispersible component serving as diluent, chosen from the group consisting of

1. The following is a copy of the application for a trademark registration filed with the United States Patent and Trademark Office (USPTO) on January 17, 1995 (Serial No. 66-100-1000).

2. The application is for a trademark consisting of the words "MAGNETIC" and "MAGNETIC" in a stylized font.

3. The application is for a trademark consisting of the words "MAGNETIC" and "MAGNETIC" in a stylized font.

4. The application is for a trademark consisting of the words "MAGNETIC" and "MAGNETIC" in a stylized font.

5. The application is for a trademark consisting of the words "MAGNETIC" and "MAGNETIC" in a stylized font.

6. The application is for a trademark consisting of the words "MAGNETIC" and "MAGNETIC" in a stylized font.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

7. The application is for a trademark consisting of the words "MAGNETIC" and "MAGNETIC" in a stylized font.

8. The application is for a trademark consisting of the words "MAGNETIC" and "MAGNETIC" in a stylized font.

9. The application is for a trademark consisting of the words "MAGNETIC" and "MAGNETIC" in a stylized font.

10. The application is for a trademark consisting of the words "MAGNETIC" and "MAGNETIC" in a stylized font.

11. The application is for a trademark consisting of the words "MAGNETIC" and "MAGNETIC" in a stylized font.

lactose, glycine, mannitol, glucose, sucrose, maltodextrin, cyclodextrin, and its derivatives, natural or synthetic aromas and their mixtures, and (b3) optionally, 0.005 to 3 parts by weight of a surfactant component, and

- (c) water in a quantity which is sufficient to obtain the said viscosity of 0.1-0.3 Pa·s;
- (2) extrusion of the mixture thus obtained, at ambient temperature (15-20°C) and fragmentation of the extrudate in the form of droplets using vibrations at a frequency of 50 to 10,000 Hz;
- (3) solidification of the droplets thus obtained, using an inert gaseous flow in countercurrent, while the said droplets fall by gravity, the solidification being pursued in a lyophilizer up to a temperature of -30°C to -50°C; and
- (4) elimination of the water in the said lyophilizer by sublimation.

16. Extruded and lyophilized particle, characterized by the fact that it is obtained according to the method of any of Claims 1 to 15.

17. Particle according to Claim 16, characterized by the fact that it contains

- (a) 100 parts by weight of an active ingredient, and
- (b) a substantially hydrophilic excipient which contains
 - (b1) 10 to 350 parts by weight of a polymer component having a molecular weight greater than or equal to 10,000 daltons, which swells in water and is chosen from the group consisting of gum arabic, xanthan gum, polyvinylpyrrolidone, carboxymethylcellulose, cellulose ethers, dextran and their mixtures,
 - (b2) 5 to 350 parts by weight of a water-soluble or water-dispersible component which serves as diluent and is chosen from the group consisting of lactose, glycine, mannitol, glucose, sucrose, maltodextrin, cyclodextrin and its derivatives, synthetic sweeteners, natural or synthetic aromas and their mixtures, and

100% of the time. I have the right
to do this. I am not
a member of the United States Patent and Trademark Office.

I am not a member of the United States Patent and Trademark Office. I am not
a member of the United States Patent and Trademark Office. I am not
a member of the United States Patent and Trademark Office.

I am not a member of the United States Patent and Trademark Office. I am not
a member of the United States Patent and Trademark Office. I am not
a member of the United States Patent and Trademark Office. I am not
a member of the United States Patent and Trademark Office.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

(b3) optionally, 0.05 to 3 parts by weight of a surfactant component, and their mixtures,

and by the fact that it is in the form of a microbead having a diameter of 0.05 to 3 mm.

18. Particle according to Claim 16, characterized by the fact that it was coated according to the method of Claim 14, the said particle under consideration together with its coating, constituting an osmotic reservoir.

19. Particle according to Claim 16, characterized by the fact that the active ingredient that it contains is chosen from the group consisting of paracetamol, probucol, piroxicam, phloroglucinol, tiadenol, flerobuterol, modafinil, dextrofluoramine, carbinoxamine maleate, loperamide, lorazepam, and their mixtures.

9/975350

PCT

ORGANISATION MONDIALE DE LA PROPRIETE INTELLECTUELLE
Bureau international

#6

DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIEE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS (PCT)

(51) Classification internationale des brevets ⁵ : B01J 13/04		A1	(11) Numéro de publication internationale: WO 94/21371 (43) Date de publication internationale: 29 septembre 1994 (29.09.94)
<p>(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR94/00281</p> <p>(22) Date de dépôt international: 15 mars 1994 (15.03.94)</p> <p>(30) Données relatives à la priorité: 93/03316 23 mars 1993 (23.03.93) FR</p> <p>(71) Déposant (<i>pour tous les Etats désignés sauf US</i>): LABORATOIRE L. LAFON [FR/FR]; 19, avenue du Professeur Cadiot, F-94701 Maisons-Alfort Cédex (FR).</p> <p>(72) Inventeurs; et</p> <p>(75) Inventeurs/Déposants (<i>US seulement</i>): NGUYEN, Thanh-Tam [FR/FR]; 27, avenue Alsace-Lorraine, F-94450 Limeil-Brevannes (FR). JACQUOT-LEYDER, Joëlle [FR/FR]; 7, rue du Cap, F-94000 Créteil (FR).</p> <p>(74) Mandataire: CLISCI, Serge; S.A. Fedit-Loriot et Autres, Conseils en Propriété Industrielle, 38, avenue Hoche, F-75008 Paris (FR).</p>		<p>(81) Etats désignés: CA, JP, US, brevet européen (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).</p> <p>Publiée <i>Avec rapport de recherche internationale.</i></p>	
<p>(54) Title: EXTRUSION AND FREEZE-DRYING METHOD FOR PREPARING PARTICLES CONTAINING AN ACTIVE INGREDIENT</p> <p>(54) Titre: PROCEDE DE PREPARATION DE PARTICULES RENFERMANT UN INGREDIENT ACTIF PAR EXTRUSION ET LYOPHILISATION</p> <p>(57) Abstract</p> <p>A method for preparing particles each of which consists of a carrier forming a matrix, and at least one active ingredient uniformly distributed throughout said matrix. The method comprises extrusion and freeze-drying steps, wherein 1) (a) at least one active ingredient, (b) a physiologically acceptable hydrophilic carrier, and (c) water are uniformly mixed to give a pasty mixture with a viscosity at room temperature (15-20 °C) of under 1 Pa.s; 2) the resulting uniform mixture is extruded and the extrudate is broken up into moist particles; 3) the resulting particles are frozen as they fall under their own weight into an inert gas stream at a below-zero temperature; and 4) said particles are freeze-dried.</p> <p>(57) Abrégé</p> <p>La présente invention concerne un procédé pour la préparation de particules comprenant chacune un excipient formant une matrice et au moins un ingrédient actif régulièrement réparti dans la masse de ladite matrice, ledit procédé, qui comprend les opérations d'extrusion puis de lyophilisation, étant caractérisé en ce qu'il comprend les étapes consistant dans: 1) la préparation d'un mélange homogène à partir (a) d'au moins un ingrédient actif, (b) d'un excipient hydrophile physiologiquement acceptable, et (c) d'eau, de façon à obtenir un mélange pâteux ayant une viscosité, mesurée à la température ambiante (15-20 °C), inférieure à 1 Pa.s; 2) l'extrusion du mélange homogène, ainsi obtenu, et la découpe de l'extrudat pour obtenir des corpuscules humides; 3) la congélation desdits corpuscules, ainsi obtenus pendant qu'ils tombent par gravité dans un courant gazeux inerte ayant une température inférieure à 0 °C; et 4) la cryodessiccation desdits corpuscules.</p>			

THE JOURNAL OF POLYMER

1. *Alone in a Room* (1917) is a short film directed by Alfred Hitchcock. It depicts a man who is trapped in a room and must find a way to escape. The film is notable for its psychological suspense and Hitchcock's signature style of editing and composition.

2. *Psycho* (1960) is a psychological thriller directed by Alfred Hitchcock. It follows a woman who is stalked by a serial killer in a remote Bates Motel. The film is known for its intense suspense, psychological depth, and iconic scenes, such as the shower scene.

3. *Rear Window* (1954) is a psychological thriller directed by Alfred Hitchcock. It follows a man who is confined to a wheelchair and must solve a mystery involving a woman he is watching across the street. The film is known for its complex plot, psychological depth, and Hitchcock's signature style of editing and composition.

4. *The Birds* (1963) is a psychological thriller directed by Alfred Hitchcock. It follows a woman who witnesses a series of mysterious bird attacks on a small town. The film is known for its intense suspense, psychological depth, and Hitchcock's signature style of editing and composition.

5. *Vertigo* (1958) is a psychological thriller directed by Alfred Hitchcock. It follows a man who becomes obsessed with a woman he has just met. The film is known for its complex plot, psychological depth, and Hitchcock's signature style of editing and composition.

6. *Marnie* (1964) is a psychological thriller directed by Alfred Hitchcock. It follows a woman who has a mysterious past and must confront her past in order to move forward. The film is known for its complex plot, psychological depth, and Hitchcock's signature style of editing and composition.

7. *The Man Who Knew Too Much* (1934) is a psychological thriller directed by Alfred Hitchcock. It follows a couple who are targeted by a group of spies while on vacation. The film is known for its intense suspense, psychological depth, and Hitchcock's signature style of editing and composition.

8. *Strangers on a Train* (1951) is a psychological thriller directed by Alfred Hitchcock. It follows a man who is targeted by a serial killer and must find a way to escape. The film is known for its complex plot, psychological depth, and Hitchcock's signature style of editing and composition.

9. *North by Northwest* (1959) is a psychological thriller directed by Alfred Hitchcock. It follows a man who is targeted by a group of spies and must find a way to escape. The film is known for its complex plot, psychological depth, and Hitchcock's signature style of editing and composition.

10. *The 39 Steps* (1935) is a psychological thriller directed by Alfred Hitchcock. It follows a man who is targeted by a group of spies and must find a way to escape. The film is known for its complex plot, psychological depth, and Hitchcock's signature style of editing and composition.

UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

AT	Autriche	GB	Royaume-Uni	MR	Mauritanie
AU	Australie	GE	Géorgie	MW	Malawi
BB	Barbade	GN	Guinée	NE	Niger
BE	Belgique	GR	Grèce	NL	Pays-Bas
BF	Burkina Faso	HU	Hongrie	NO	Norvège
BG	Bulgarie	IE	Irlande	NZ	Nouvelle-Zélande
BJ	Bénin	IT	Italie	PL	Pologne
BR	Brésil	JP	Japon	PT	Portugal
BY	Bélarus	KE	Kenya	RO	Roumanie
CA	Canada	KG	Kirghizstan	RU	Fédération de Russie
CF	République centrafricaine	KP	République populaire démocratique de Corée	SD	Soudan
CG	Congo	KR	République de Corée	SE	Sabah
CH	Suisse	KZ	Kazakhstan	SI	Slovénie
CI	Côte d'Ivoire	LI	Liechtenstein	SK	Slovaquie
CM	Cameroon	LK	Sri Lanka	SN	Sénégal
CN	Chine	LU	Luxembourg	TD	Tchad
CS	Tchécoslovaquie	LV	Lettonie	TG	Togo
CZ	République tchèque	MC	Monaco	TJ	Tadjikistan
DE	Allemagne	MD	République de Moldova	TT	Trinité-et-Tobago
DK	Denmark	MG	Madagascar	UA	Ukraine
ES	Espagne	ML	Malí	US	Etats-Unis d'Amérique
FI	Finnlande	MN	Mongolie	UZ	Ouzbékistan
FR	France			VN	Viet Nam
GA	Gabon				

**PROCEDE DE PREPARATION DE PARTICULES RENFERMANT
UN INGREDIENT ACTIF PAR EXTRUSION ET LYOPHILISATION**

La présente invention a trait à un nouveau procédé de préparation de particules isolées, qui renferment chacune au moins un ingrédient actif utile en thérapeutique, cosmétique, diététique ou alimentation, par extrusion puis lyophilisation.

Elle concerne également en tant que produits industriels nouveaux lesdites particules constituées par une association intime d'un excipient physiologiquement acceptable et d'au moins un ingrédient actif et obtenues selon ledit procédé par extrusion puis lyophilisation.

Ces particules, qui sont dénommées ci-après "microparticules" et qui ont une dimension maximale comprise entre 0,05 mm et 5 mm, sont obtenues sensiblement sous la forme de bâtonnets ou, mieux, sous la forme de sphères (également dénommées "microsphères", "perles", "billes" ou "microbilles").

ART ANTERIEUR

On sait que l'on a déjà obtenu pour usage thérapeutique ou alimentaire des microparticules par (i) extrusion, à une température en général supérieure ou égale à 45°C, d'un mélange intime d'un ingrédient actif et d'un excipient physiologiquement acceptable fusible, à travers une tête d'extrusion comportant une ou plusieurs filières, (ii) découpe, au niveau de chaque filière, de l'extrudat résultant notamment au moyen d'une lame ou au moyen de vibrations périodiques, et (iii) séchage des particules résultantes, tombant en général par gravité, au moyen d'un gaz inerte ascendant (i.e. circulant à contre-courant du trajet des particules). Voir à cet effet la demande de brevet européen publiée EP-A-0204596 qui décrit l'obtention de bâtonnets cylindriques (cf. colonne 4 lignes 52-57), d'une part, et la demande de brevet européen publiée EPA-0 438 359 et la demande de brevet allemande publiée DE-B-2 725 924 ("Auslegeschrift") qui décrivent l'obtention de microparticules sphériques par extrusion sous vibrations (notamment d'une fréquence de 200-400 Hz ou de 1800-2500 Hz selon DE-B-2 725 924), d'autre part. D'autres modalités de la technique d'extrusion figurent dans le brevet américain délivré US-A-2 918 411 et la demande de brevet européen publiée EP-A-0 465 338.

Selon l'art antérieur précité, l'excipient comprend ou est essentiellement constitué par un matériau lipidique, de préférence non hydrosoluble, qui est fusible

et qui va intervenir en tant que solvant de l'ingrédient actif. Ce matériau lipidique est requis pour obtenir des microparticules de forme régulière notamment des microbilles, qui n'adhèrent ni ne s'agglomèrent entre elles au cours de la solidification. Selon ledit art antérieur, on chauffe ledit matériau lipidique pour le fondre, introduit dans la masse fondué résultante l'ingrédient actif et, le cas échéant, les autres composants de l'excipient physiologiquement acceptable pour former un mélange ayant une viscosité suffisante [inférieure à 60 cP (i.e. 0,06 Pa.s) et de préférence comprise entre 10 et 20 cP (i.e. 0,01 et 0,02 Pa.s) ; selon les indications fournies dans DE-B-2 725 924 colonne 3, lignes 52-57] à la 5 température de la tête d'extrusion; et, procède à la découpe de l'extrudat (à la sortie de la tête d'extrusion) au moyen d'une lame ou couteau (obtention de bâtonnets) ou de vibrations périodiques (obtention de microsphères) pour former des gouttelettes que l'on solidifie, en général, au moyen d'un contre-courant de gaz inerte tandis qu'elles tombent par gravité.

10 En particulier, EP-A-0 438 359 rappelle (voir page 2, lignes 25-29) que l'utilisation d'un contre-courant ou jet gazeux très froid (-10°C à -20°C) sur le courant de microparticules présente l'inconvénient d'augmenter la viscosité du produit que l'on veut solidifier et par suite de ralentir la cristallisation de l'ingrédient actif. Aussi, EP-A-0 438 359 préconise la mise en œuvre d'un 15 refroidissement qui n'est pas aussi intense (voir page 2 lignes 30-31) et l'utilisation d'un lit fluidisé au niveau du réceptacle des microparticules pour maintenir en 20 fluidisation les microsphères non encore entièrement solidifiées.

Il convient également de remarquer que US-A-2 918 411 prévoit la solidification à la température ambiante de la masse fondué (ce brevet utilise l'expression "congealed mass" colonne 2, ligne 28 où "congealed" a le sens de "solidifié", ainsi que cela ressort des modalités opératoires données à l'exemple 1 ; voir à cet effet, colonne 3, lignes 67-68, où figure l'expression : "the congealed mass is cooled to room temperature").

30 L'utilisation d'une masse pâteuse contenant de l'eau va manifestement à l'encontre de l'enseignement de l'art antérieur relatif à la technique d'extrusion et illustré par les documents DE-B-2 725 924, US-A-2 918 411, EP-A-0 438 359, EP-A-0 465 338 et EP-A-0 204 596 précités.

35 On sait que la lyophilisation est un cas particulier de la cryodessiccation, lorsque le solvant d'un matériau que l'on veut éliminer est l'eau. La lyophilisation comprend une phase dite de congélation puis une phase dite de sublimation au

1 cours de laquelle l'eau que l'on veut éliminer est chassée par réchauffement sous
2 pression réduite. La technique de lyophilisation est bien connue et peut être
3 notamment illustrée par les brevets EP-B-0 159 237, US-A-4 178 695,
4 US-A-4 490 407 et US-A-4 883 507.

5 Les brevets US-A-4 490 407 et US-A-4 883 507 décrivent en particulier
6 l'obtention de microparticules, enrobées et sphériques, ayant un diamètre compris
7 dans l'intervalle de 10-120 μm (selon US-A-4 490 407) ou de préférence inférieur
8 à 1 μm (selon US-A-4 883 507), par nébulisation, séchage au moyen d'un courant
9 gazeux, puis (a) lyophilisation dans des alvéoles d'une composition aqueuse
10 contenant lesdites microparticules enrobées (voir US-A-4 490 407 colonne 3,
11 lignes 1-3 et colonne 4, lignes 32-33) ou (b) recueil sur un filtre constitué d'une
12 masse poreuse aux gaz et obtenue par congélation, broyage, sublimation du
13 solvant et compression (voir US-A-4 883 507 de la colonne 10 ligne 30 à la
14 colonne 11 ligne 26).

15 On sait par ailleurs que la lyophilisation présente un certain nombre
16 d'avantages. Elle permet de conserver les caractéristiques initiales des ingrédients
17 actifs ou celles qui ont été élaborées au cours de leur fabrication, d'une part, et de
18 protéger les ingrédients actifs des altérations dues à la chaleur et à l'eau (en évitant
19 notamment les réactions d'hydrolyse et d'oxydation), d'autre part.

20 Elle améliore lors du stockage la stabilité des ingrédients actifs, en
21 particulier à deux niveaux :

- la stabilité chimique qui évite l'altération des molécules présentes
22 sous forme de fines particules actives, et
- la stabilité physique qui évite la dénaturation des caractéristiques
23 de la forme obtenue, ladite dénaturation entraînant un ralentissement
24 de la libération de l'ingrédient actif et une modification des
25 propriétés organoleptiques (telles que la consistance et le goût), un
tel inconvénient constituant une gêne en ce qui concerne
l'observance (i.e. le suivi et le respect de la posologie prescrite) et
par suite l'efficacité de l'ingrédient actif.

26 La lyophilisation permet aussi d'éviter les transformations physiques des
27 produits secs après le départ du solvant (ici l'eau), telles que les recristallisations
28 et polymorphismes comme cela est souvent le cas dans une évaporation
29 liquide/vapeur par la chaleur, d'une part, et d'obtenir à partir de substances à
30 dissolution lente, des préparations plus facilement solubles dans l'eau, d'autre

35

part. Ainsi lors de la phase de sublimation, qui intervient dans la lyophilisation pour éliminer l'eau, les molécules dissoutes ne s'agglomèrent pas pour former des cristaux, comme cela est le cas lors de l'évaporation, et le produit sec obtenu reste en théorie aussi divisé qu'il l'était dans la solution initiale.

5 La lyophilisation permet en outre l'association de substances incompatibles sur le plan physico-chimique en solution. De ce point de vue, elle permet le remplacement de compositions effervescentes, notamment les comprimés effervescentes, par des lyophilisats.

10 Enfin, la lyophilisation contribue au traitement de surface des particules pour augmenter leur caractère hydrophile. Ainsi, les lyophilisats oraux à base d'ingrédients actifs, normalement insolubles ou peu solubles dans l'eau, donnent dans l'eau une suspension dans laquelle ils se retrouvent dans l'état conférés initialement à la suite de traitement tels que micronisation, dispersion, traitements de surface, etc. De plus, la structure poreuse des lyophilisats empêche l'agglomération des particules lors d'une dispersion desdits lyophilisats dans l'eau : l'intégrité de la granulométrie de départ est respectée et les phénomènes électrostatiques particulièrement gênants sont éliminés.

15

BUT DE L'INVENTION

Il existe un besoin d'améliorer la biodisponibilité des ingrédients actifs, qui 20 sont conditionnés sous une forme géométrique régulière du type (matrice) d'excipient physiologiquement acceptable renfermant dans sa masse lesdits ingrédients actifs et qui est obtenue par extrusion.

Il existe également un besoin de fournir des particules matricielles du type 25 précité qui présentent les avantages des lyophilisats.

Ainsi suivant l'invention, on se propose de fournir une nouvelle solution technique mettant en œuvre une extrusion et une lyophilisation, pour satisfaire les besoins précités et obtenir des particules de forme géométrique régulière présentant les avantages conférés par la lyophilisation. Cette nouvelle solution technique, qui comprend l'extrusion d'un mélange pâteux contenant de l'eau, va à l'encontre de 30 l'enseignement de l'art antérieur en ce qui concerne les modalités d'extrusion, suivant lesquelles il fallait (i) éviter la présence d'eau dans le matériau que l'on voulait extruder, et (ii) faire appel en conséquence à un matériau lipidique fusible dans lequel l'ingrédient actif a été solubilisé, pour obtenir après solidification des particules de forme géométrique régulière.

5 Selon un premier aspect de l'invention, l'on se propose de fournir un procédé de préparation de particules isolées et géométriquement régulières, chacune du type matrice d'excipient renfermant dans sa masse au moins un ingrédient actif, ledit procédé évitant l'agglomération desdites particules entre elles ou avec les parois de leur réceptacle au cours de leur formation.

10 Selon un second aspect de l'invention, l'on se propose de fournir des particules obtenues selon ce procédé, à savoir par extrusion d'un mélange pâteux contenant de l'eau puis lyophilisation, lesdites particules renfermant chacune au moins un ingrédient thérapeutiquement, cosmétiquement, diététiquement ou 15 alimentairement actif qui est utile tant chez l'homme que chez l'animal.

20 Selon un troisième aspect de l'invention, l'on se propose de fournir un procédé de conditionnement suivant lequel on revêt chacune desdites particules d'un enrobage polymère à paroi continue. La technique d'enrobage utilisée suivant l'invention est, comme on le verra plus loin, différente de celle de l'enrobage des comprimés non applicable ici eu égard aux dimensions et surtout à la porosité des lyophilisats.

OBJET DE L'INVENTION

Le but de l'invention est atteint grâce à une nouvelle solution technique pour la préparation de particules matricielles par extrusion ou formage puis 20 lyophilisation.

25 L'on préconise suivant l'invention un procédé pour la préparation de particules utiles notamment en thérapeutique, chaque particule comprenant un excipient formant une matrice et au moins un ingrédient actif régulièrement réparti dans la masse de la matrice, ledit procédé étant caractérisé en ce qu'il comprend la réalisation de noyaux secs de forme régulière, de préférence sphérique par extrusion ou formage puis lyophilisation, chaque noyau sec étant ensuite susceptible d'être enrobé, d'une part, et susceptible d'intervenir dans une préparation plus complexe, d'autre part.

30 Ce procédé comprend, selon une variante de mise en œuvre, plus particulièrement

- la préparation d'un mélange pâteux ayant une viscosité, mesurée à la température ambiante (15-20°C), inférieure à 1 Pa.s,
- l'extrusion dudit mélange pâteux et la découpe de l'extrudat, ainsi obtenu, sous forme de corpuscules humides d'une taille généralement comprise entre 0,01 et 5 mm,

- la congélation desdits corpuscules par contact avec un fluide inerte à une température inférieure à 0°C, puis
- le séchage desdits corpuscules, ainsi congelés, par cryodesiccation.

5 La congélation est réalisée au cours de la chute des corpuscules humides dans un fluide gazeux refroidi circulant de préférence à contre-courant.

L'on préconise également suivant l'invention, en tant que produit industriel les particules, éventuellement enrobées à l'intérieur d'une membrane polymère à paroi continue, qui ont été obtenues selon ledit procédé et qui ont une dimension maximale comprise entre 0,05 et 5 mm.

10 **BREVE DESCRIPTION DES DESSINS**

Les dessins joints en annexe, ne sont pas limitatifs mais illustrent d'autres avantages et caractéristiques de l'invention.

Plus précisément :

15

- la figure 1 représente schématiquement une installation permettant de mettre en oeuvre le procédé de préparation de l'invention à l'échelle industrielle ;
- la figure 2 représente sous forme de diagramme un mode de mise en oeuvre du procédé de l'invention ; et
- la figure 3 représente schématiquement une particule suivant l'invention (ici une microbille) obtenue par extrusion, lyophilisation puis enrobage.

20 **DESCRIPTION DETAILLEE DE L'INVENTION**

Le procédé suivant l'invention permet d'obtenir des particules (dites ici "microparticules") de forme géométrique régulière du type matrice d'excipient contenant dans sa masse au moins un ingrédient actif.

25 Le procédé selon l'invention pour la préparation de particules comprenant chacune un excipient formant une matrice et au moins un ingrédient actif régulièrement réparti dans la masse de ladite matrice, ledit procédé, qui comprend les opérations d'extrusion puis de lyophilisation, est caractérisé en ce qu'il comprend les étapes consistant dans :

30 (1°) la préparation d'un mélange homogène à partir

- d'au moins un ingrédient actif,
- d'un excipient hydrophile physiologiquement acceptable, et
- d'eau,

de façon à obtenir un mélange pâteux ayant une viscosité, mesurée à la température ambiante (15-20°C), inférieure à 1 Pa.s ;

(2°) l'extrusion du mélange homogène, ainsi obtenu, et la découpe de l'extrudat pour obtenir des corpuscules humides ;

(3°) la congélation desdits corpuscules, ainsi obtenus, pendant qu'ils tombent par gravité dans un courant gazeux inerte ayant une température inférieure à 0°C ; et,

(4°) le séchage desdits corpuscules par cryodessiccation.

Le cas échéant, le procédé suivant l'invention comprend en outre l'étape consistant à :

(5°) enrober chacune des particules lyophilisées (i.e. les corpuscules séchés par cryodessiccation) à l'intérieur d'une membrane polynière à paroi continue.

Lors de la formation des microparticules, l'extrudat (dénommé "paraison" par l'homme du métier) est fragmenté par voie mécanique à la sortie de la tête d'extrusion qui peut comprendre une ou plusieurs filières. La fragmentation peut être effectuée au moyen d'un couteau rotatif ou d'une lame pivotant en va-et-vient, afin d'obtenir des bâtonnets sensiblement cylindriques; elle peut être réalisée également au moyen de vibrations, afin d'obtenir des microbilles sensiblement sphériques.

Selon une variante, on obtient des bâtonnets cylindriques ayant, notamment comme dans l'art antérieur, une longueur de 1 à 5 mm et un diamètre de 1 à 1,5 mm, à partir de filières circulaires, d'une part, et des bâtonnets approximativement cylindriques ou oblongs ayant notamment une longueur de 1 à 5 mm et une épaisseur de 1 à 1,5 mm, à partir de filières allongées, d'autre part. La fragmentation ou découpe est dans ce cas effectuée au moyen d'un couteau ou lame obturant, selon la périodicité retenue, lesdites filières. Quand on utilise des filières allongées, il est possible de prévoir un ou plusieurs affaiblissements de matière sur au moins une surface des bâtonnets afin d'obtenir des produits sécables.

Selon une autre variante, les microbilles sont obtenues par des vibrations ou oscillations périodiques de la tête d'extrusion ou de sa ou de ses filières. Ces vibrations ou oscillations périodiques ont une fréquence notamment comprise entre 50 Hz et 10 000 Hz voire même supérieure à 10 000 Hz ; elles permettent de fractionner le flux de l'extrudat sortant de la tête d'extrusion suivant des volumes identiques donnant des microbilles ayant un diamètre calibré final (i.e. après lyophilisation) compris entre 0,05 et 3 mm et de préférence compris entre 0,1 et 1,8 mm.

Comme suivant l'invention, on préfère les microbilles plutôt que les bâtonnets, ce qui suit concerne, sauf indications contraires, essentiellement l'élaboration des microbilles, l'enseignement relatif auxdites microbilles étant directement transposable aux bâtonnets.

5 A l'étape (1°) par expression "excipient实质上 hydrophile", on entend le fait que l'excipient hydrophile intervient dans le mélange homogène à extruder selon une quantité supérieure ou égale à 5 % en poids par rapport au poids dudit mélange, l'ensemble excipient hydrophile/eau représentant une quantité supérieure ou égale à 15 % en poids par rapport àudit mélange. En d'autres termes, l'excipient formant la matrice des microbilles est soit totalement 10 constitué d'un excipient hydrophile (cas général), soit comprend une association d'un excipient lipophile et d'un excipient hydrophile (cas particulier d'une matrice élaborée à partir d'une suspension du type huile-dans-eau).

15 L'excipient hydrophile (b) comprend deux composants essentiels :

(b1) un composant polymère ayant un poids moléculaire supérieur ou égal à 10 000 daltons, gonflant en présence d'eau, et

(b2) un composant hydrosoluble ou hydrodispersable 20 servant de diluant.

25 Le composant (b1) intervient en tant qu'agent liant au niveau de la formation des microparticules ou microbilles, d'une part, et en tant qu'agent facilitant la désintégration desdites microparticules ou microbilles après lyophilisation au moment de leur utilisation au contact de l'eau ou d'un milieu aqueux, d'autre part.

30 De façon pratique, ledit composant (b1) sera une substance ayant un poids moléculaire élevé, notamment supérieur à 10 000 daltons et appartenant à l'ensemble des colloïdes et polymères gonflables en présence d'eau, d'une part, et leurs mélanges, d'autre part. De façon avantageuse, ledit composant (b1) sera une substance choisie parmi l'ensemble constitué par la gomme arabique, la gomme xanthane, la gomme adragante, les alginates, les pectinates, la polyvinylpyrrolidone, les polyéthylèneglycols, la cellulose, la carboxyméthylcellulose, les éthers de cellulose, la carboxyméthylchitine, le dextrane, le chitosane (qui est obtenu par désacétylation totale ou partielle de la chitine), la gélatine, les polymères et copolymères acryliques et méthacryliques, la silice colloïdale et leurs 35 mélanges.

Dé préférence, on fera appel à un composant (b1) choisi parmi l'ensemble constitué par la gomme arabique, la gomme xanthane, la polyvinylpyrrolidone, la carboxyméthylcellulose, les éthers de cellulose (notamment la méthyl-, éthyl-, propyl-, hydroxyéthyl- ou hydroxypropylcellulose), le dextrane et leurs mélanges.

5 De façon avantageuse, on préconise d'utiliser 10 à 350 parties en poids de composant (b1) pour 100 parties en poids d'ingrédient actif.

Le composant (b2) intervient en étant une diluant (ou ballast) physiologiquement inerte de l'ingrédient actif et sert pour la cohésion des 10 microparticules ou microbilles lors de la formation et de leur stockage avant utilisation. En d'autres termes, il contribue à donner du "corps" auxdites microparticules ou microbilles, dès lors que la teneur en ingrédient actif présente dans le matériau lyophilisé final peut être faible. En égard à son caractère hydrosoluble ou hydrodispersable, le composant (b2) a une action favorable sur la désintégration desdites microparticules ou microbilles lyophilisées. De façon 15 avantageuse, ledit composant (b2) sera une substance choisie parmi l'ensemble constitué par les sucres, les dextrines et leurs mélanges.

De préférence, on fera appel à un composant (b2) choisi parmi l'ensemble constitué par le lactose, le glycocolle, le mannnitol, le glucose, le saccharose, la maltodextrine, la cyclodextrine et ses dérivés, les édulcorants de synthèse 20 (notamment l'aspartam et les autres dipeptides analogues, les cyclamates et les saccharinates), les arômes naturels ou synthétiques, et leurs mélanges.

Par "cyclodextrine" on entend ici tout composé du type cycloamylose [voir Merck Index, (1989), 11^e édition, page 425, entrée "Cyclodextrins" (No 2724)], en particulier l' α -cyclodextrine ou cyclohexaamylose de formule brute 25 $C_{36}H_{60}O_{30}$, la β -cyclodextrine ou cycloheptaamylose de formule brute $C_{42}H_{70}O_{35}$, et la γ -cyclodextrine ou cyclooctaamylose de formule brute $C_{48}H_{80}O_{40}$.

Par "dérivés de cyclodextrine", on entend ici tout composé cyclodextrine dont au moins un des groupes OH est éthérifié ou estérifié. Lesdits dérivés de cyclodextrine englobent notamment les éthers dans lesquels l'atome d'hydrogène d'au moins un groupe OH, est remplacé par un groupe alkyle en C₁-C₄ ou hydroxyalkyle en C₁-C₄, à savoir en particulier les hydroxyéthyl-cyclodextrines, hydroxypropyl-cyclodextrines et diméthylcyclodextrines.

De façon avantageuse, on préconise d'utiliser 5 à 350 parties en poids de 35 composant (b2) pour 100 parties en poids d'ingrédient actif.

Le cas échéant, l'excipient hydrophile suivant l'invention peut comporter un troisième composant (b3) qui est un agent tensio-actif de caractère hydrophile. Parmi les composés tensio-actifs qui conviennent, on peut citer notamment les tensio-actifs classiques en galénique et pouvant être administrés par voie orale, et en particulier les polysorbates, les esters de sorbitan, les polyéthers de glycérides gras, les lécithines, le laurylsulfate de sodium, le dioctylsulfosuccinate de sodium et leurs mélanges.

La quantité de composant tensio-actif (b3) à utiliser à l'étape (1°) n'est pas critique. Quand ledit composant (b3) est introduit dans le mélange pâteux à extruder, c'est le cas principalement d'un mélange contenant un ingrédient actif non hydrosoluble ou non hydrodispersable, il interviendra généralement suivant une quantité de 0,05 à 3 parties en poids pour 100 parties en poids d'ingrédient actif.

L'ingrédient actif qui intervient à l'étape (1°) peut être liquide ou pulvérulent, il peut être également soit soluble dans l'eau soit insoluble dans l'eau. Quand il est pulvérulent, sa granulométrie sera comprise entre 1 et 1000 μm . Comme une granulométrie trop importante (par exemple supérieure ou égale à 500 μm) ne permet pas d'obtenir les tailles les plus faibles des microparticules ou microbilles lyophilisées suivant l'invention, quand ledit ingrédient actif est insoluble dans l'eau, on recommande de faire appel à des poudres d'ingrédient actif ayant une granulométrie comprise entre 1 et 200 μm . On obtient des poudres d'une granulométrie de 1-30 μm par micronisation à jet d'air et d'une granulométrie de 30-200 μm par broyage. Quand l'ingrédient actif pulvérulent n'est pas soluble dans l'eau, il sera incorporé dans le mélange devant être extrudé de façon à obtenir une émulsion notamment du type huile-dans-eau, ledit ingrédient actif étant placé alors soit dans la phase aqueuse soit dans la phase huileuse lors de la préparation dudit mélange.

L'eau est ajoutée à l'étape (1°) pour permettre la lyophilisation ultérieure, d'une part, et surtout, régler la viscosité du mélange pâteux, d'autre part. Selon une caractéristique de l'invention, il est essentiel que le mélange pâteux soumis à l'extrusion ait une viscosité inférieure à 1 Pa.s. De façon pratique, on recommande que ledit mélange que l'on va extruder ait une viscosité comprise entre 0,1 et 0,3 Pa.s à la température ambiante, c'est-à-dire une viscosité différente de celle préconisée dans DE-B-2 725 924 (à savoir 0,01-0,02 Pa.s comme rappelé plus haut).

Il est important que ledit mélange pâteux contenant de l'eau, que l'on va extruder, soit homogène ; si nécessaire, après son obtention un tel mélange insuffisamment homogène pourra être "lissé" par passage au travers d'un dispositif homogénéisateur.

5 L'extrusion de l'étape (2°) est réalisée à la température ambiante comme indiqué ci-dessus. En d'autres termes, pour avoir une telle température, la température de la tête d'extrusion sera réglée à 15-20°C. Cette extrusion consiste à faire forcer le passage du mélange pâteux à travers une tête d'extrusion comportant une ou plusieurs filières de diamètre donné, ladite tête d'extrusion étant soumise à 10 des vibrations ou oscillations périodiques pour former des gouttelettes sphériques.

15 Suivant une autre caractéristique de l'invention, il est important de congeler relativement rapidement les gouttelettes pour les "fixer" dans la forme qui est la leur après fragmentation ou découpe (ici par vibrations) à la sortie de la tête d'extrusion. Ainsi, la congélation de l'étape (3°) est réalisée au moyen d'un courant gazeux inerte (notamment de l'azote ou de l'argon) ayant une température inférieure à 0°C et de préférence inférieure à -10°C. Les gouttelettes tombent par gravité (ou par surpression, ce qui revient au même) tandis que le courant gazeux 20 congelant va (de préférence) à contre-courant du flux (ou trajet) desdites gouttelettes.

25 La congélation de l'étape (3°) au moyen d'un courant gazeux inerte constitue soit le début de la phase de congélation de la lyophilisation soit la totalité de ladite phase.

La phase congélation de la lyophilisation comprend le refroidissement de la masse à lyophiliser à une température comprise entre -18 et -80°C et de préférence à une température de -30 à -50°C. Aussi, si par exemple le courant gazeux inerte initie la congélation en refroidissant les gouttelettes à -12°C, on poursuit et complète la congélation au niveau du lyophilisateur jusqu'à une température inférieure ou égale à -18°C (voire inférieure ou égale à -30°C, comme indiqué ci-dessus). En revanche, si le courant gazeux inerte refroidit lesdites gouttelettes à 30 une température de -45°C par exemple, il n'y a pas lieu de poursuivre la congélation dans le lyophilisateur.

A l'étape (4°), la phase de sublimation de l'eau dans la technique de lyophilisation met en œuvre de façon classique, un gradient de températures et un gradient de pressions réduites, (i) pour aller de la température de congélation sous

1 bar à la température de 25-40°C sous 0,3 mbar (en 1 à 2 heures), puis (ii) pour poursuivre la sublimation pendant 10 minutes à 25-40°C sous 0,05 mbar.

De façon avantageuse, la lyophilisation est réalisée en utilisant des plateaux garnis d'une monocouche de gouttelettes congelées.

5 L'installation de la figure 1 pour mettre en oeuvre le procédé de l'invention comprend schématiquement un mélangeur 100 pourvu d'un agitateur rotatif 101 dans lequel est préparé le mélange du composant (a), l'ingrédient actif, des composants de l'excipient, y compris les composants (b1), (b2) et le cas échéant (b3), et du composant (c), l'eau. Dans ce mélange, après homogénéisation, l'ingrédient actif est sous forme de solution, suspension ou émulsion.

10 Par l'intermédiaire d'un dispositif 102, le mélangeur 100 alimente une enceinte 103 dans laquelle est disposé un dispositif de vibrations à oscillations périodiques 105, lié à la tête d'extrusion. Ces vibrations sont produites par un générateur de fréquence 104.

15 D'une filière 112, des gouttelettes (non représentées) tombent par gravité vers le fond de l'enceinte 103 pour former l'ensemble 106. Sous l'action d'un courant de gaz inerte (non représenté) froid, ascendant (i.e. circulant à contre-courant vis-à-vis du flux des gouttelettes), lesdites gouttelettes sont congelées (par exemple à -15°C). Par l'intermédiaire d'un dispositif 107, les gouttelettes congelées sont chargées sur un plateau de lyophilisation 108 puis introduites dans un lyophilisateur 109 comprenant notamment un tunnel 110 et un dispositif 111 de refroidissement (fin de la phase dite de congélation de -18 à -80°C) et de chauffage (phase de sublimation).

20 De plus des orifices (non représentés) pour l'évacuation du courant gazeux de refroidissement sont prévus au sommet de l'enceinte 103 et/ou latéralement au niveau ou légèrement en-dessous de la tête d'extrusion.

25 Si nécessaire, la portion de l'enceinte 103 contenant l'ensemble des gouttelettes congelées 106, le dispositif 107 et le plateau 108 peuvent être logés à l'intérieur d'une enceinte réfrigérante (non représentée).

30 Le cas échéant, pour éviter, si cela est nécessaire, la désintégration des gouttelettes, d'une part, et leur agglomération (entre elles ou sur les parois), d'autre part, le contenu de l'ensemble des éléments 106, 107 et 108 ou d'au moins un d'entre eux (notamment 106 et 108) peut être placé dans un lit fluidisé. Un tel lit fluidisé est avantageux pour obtenir en particulier un remplissage du plateau 108 sous la forme d'une monocouche de gouttelettes congelées.

La figure 2 est un diagramme illustrant un mode de mise en oeuvre du procédé de l'invention pour la préparation de microbilles. Ce diagramme comprend :

- en 200, la préparation du mélange contenant l'ingrédient actif (a) les composants hydrophile (b1), (b2) et le cas échéant (b3) de l'excipient physiologiquement acceptable, et de l'eau, ce mélange ayant une viscosité comprise entre 0,1 et 0,3 Pa.s ;
- en 201, l'extrusion de ce mélange sous vibrations pour obtenir des gouttelettes ;
- en 202, les gouttelettes isolées 10 tombant par gravité ;
- en 203, la congélation des gouttelettes 10 au moyen du contre-courant gazeux inerte, afin d'obtenir des gouttelettes isolées et congelées 11 ;
- en 204, la lyophilisation des gouttelettes isolées et congelées 11 pour obtenir des microbilles lyophilisées 1, cette lyophilisation comprend ici la poursuite de la congélation puis la sublimation de l'eau ;
- les microbilles lyophilisées 1 obtenues en 204 sont ensuite soit (i) conditionnées en 205 notamment dans des flacons, soit (ii) enrobées en 206 par une enveloppe polymère 2 à paroi continue et de préférence poreuse puis dirigées selon la flèche 207 vers le conditionnement notamment dans des flacons comme en 205.

A l'étape (5°) on procède, si cela est plutôt préférable, à l'enrobage des microbilles isolées, obtenues selon le procédé de l'invention par extrusion puis lyophilisation. Comme indiqué plus haut, l'enrobage des lyophilisats à la manière des comprimés n'est pas réalisable, même si l'on sait incorporer dans les lyophilisats oraux des produits enrobés. En revanche, il est tout à fait envisageable d'enrober les microbilles notamment dans le but de masquer le goût des produits amers ou désagréables, de prolonger ou modifier la libération des principes actifs ou de protéger des ingrédients actifs sensibles des agents de dégradation externes.

Les microbilles lyophilisées peuvent être enrobées par divers agents gastro-solubles soit en milieu organique, soit en milieu aqueux avec une isolation préalable. L'enrobage peut se faire par pulvérisation dans un appareil à lit d'air fluidisé, notamment du type GLATT ou WÜRSTER.

Parmi les agents d'enrobage, on peut citer notamment :

- les dérivés cellulosiques, semi-synthétiques tels que en particulier la méthylcellulose, l'éthylcellulose, l'hydroxypropylméthylcellulose, le phtalate d'hydroxypropylcellulose et le phtalate/acétate de cellulose,
- les esters de l'acide polyacrylique et de l'acide polyméthacrylique,

- les copolymères d'éthylène/acétate de vinyle,
- les polyméthylsiloxannes,
- les polyacrylamides,
- la polyvinylpyrrolidone et le poly(acétate de vinyle),
- 5 - les acides polylactiques, polyglycoliques et leurs copolymères,
- le polyuréthane,
- les polypeptides,
- etc.

10 L'enrobage d'une microbille lyophilisée au moyen d'une membrane semi-perméable microporeuse obtenue par incorporation de produits solubles dans le film polymérique à paroi continue conduit à la formation d'une sorte de pompe osmotique élémentaire sans apport supplémentaire d'agent osmotique, tel que notamment les sels de sodium et de potassium ; le produit lyophilisé étant par définition très hydrophile a tendance, quand il est placé en présence d'eau, à faire 15 appel à un apport d'eau de l'extérieur ; l'eau dissout l'ingrédient actif et il se crée une pression osmotique qui expulse la solution aqueuse contenant l'ingrédient actif.

20 Le produit solubilisé par l'eau va sortir de façon progressive au fur et à mesure que l'eau pénètre dans la microbille. On obtient ainsi une libération régulière de la substance active. Par une formulation appropriée du lyophilisat oral et un choix judicieux de la membrane on peut moduler "à la demande" la libération des ingrédients actifs ce qui permet notamment une chronothérapie efficace.

25 La figure 3 illustre schématiquement le fonctionnement des microbilles lyophilisées et enrobées en tant que "pompes" ou "réservoirs" osmotiques. La microbille 1, qui comprend ici un ingrédient actif sous forme de microparticules 3, est enrobée par une pellicule ou enveloppe 2 semi-perméable. Après administration orale, l'eau ou le liquide aqueux corporel (dans le cas d'espèce, le suc gastrique) pénètre l'enveloppe 2 selon les flèches 4, puis en ressort suivant les flèches 5 en 30 entraînant l'ingrédient actif 3 suivant les flèches 6. Ce mode de fonctionnement convient dans le cas où l'ingrédient actif est soluble dans l'eau et les liquides corporels contenant de l'eau.

En variante, on peut prévoir un enrobage gastro-résistant, pour libération de l'ingrédient actif au niveau entérique.

MEILLEUR MODE

Le meilleur mode de mise en oeuvre du procédé suivant l'invention consiste à préparer des microbilles ayant un diamètre calibré dans la gamme 0,1-1,8 mm en procédant comme suit :

5 (1°) la préparation (à la température ambiante) d'un mélange homogène ayant une viscosité comprise entre 0,1 et 0,3 Pa.s à partir (a) de 100 parties en poids d'un ingrédient actif, (b) d'un excipient实质iellement hydrophile contenant

10 (b1) 10 à 350 parties en poids d'un composant polymère ayant un poids moléculaire supérieur ou égal à 10 000 daltons, gonflant dans l'eau et choisi parmi l'ensemble constitué par la gomme arabique, la gomme xanthane, la polyvinylpyrrolidone, la carboxyméthylcellulose, les éthers de cellulose (notamment la méthyl-, éthyl-, propyl-, hydroxyéthyl- ou hydroxypropylcellulose), le dextrane, et leurs mélanges,

15 (b2) 5 à 350 parties en poids d'un composant hydrosoluble ou hydrodispersable servant de diluant et choisi parmi l'ensemble constitué par le lactose, le glycocolle, le mannitol, le glucose, le saccharose, la maltodextrine, la cyclodextrine et ses dérivés, les édulcorants de synthèse (notamment l'aspartam et les autres dipeptides analogues, les cyclamates et les saccharinates), les arômes naturels ou synthétiques, et leurs mélanges, et

20 (b3) le cas échéant, 0,005 à 3 parties en poids d'un composant tensio-actif, et

25 (c) de l'eau en quantité suffisante pour obtenir ladite viscosité de 0,1-0,3 Pa.s ;

(2°) l'extrusion du mélange, ainsi obtenu, à la température ambiante (15-30 °C) et la fragmentation de l'extrudat au moyen de vibrations d'une fréquence de 50 à 10 000 Hz (ces vibrations étant notamment appliquées à la tête d'extrusion) ;

(3°) la congélation des gouttelettes, ainsi obtenues, au moyen d'un contre-courant gazeux inerte tandis que lesdites gouttelettes tombent

par gravité, la congélation étant poursuivie dans un lyophilisateur jusqu'à une température de -30°C à -50°C ; et,

(4°) l'élimination de l'eau dans ledit lyophilisateur par sublimation.

5 Suivant ce meilleur mode, le recueil des gouttelettes congelées par le contre-courant est faite sous la forme d'une monocouche, la lyophilisation étant également réalisée sous la forme d'un chargement de gouttelettes constituant également une monocouche.

10 En ce qui concerne l'utilisation des microparticules lyophilisées de l'invention, il convient de remarquer que

- en thérapeutique humaine et vétérinaire, notamment chez les animaux à sang chaud tels que les mammifères, on préconise des microbilles éventuellement enrobées (ayant un diamètre calibré compris entre 0,1 et 1,8 mm) destinées à être administrées par voie orale ;
- en cosmétique, on préconise des microbilles enrobées (ayant un diamètre calibré compris entre 0,05 et 0,5 mm) destinées à être incorporées dans des préparations du type crème, onguent ou lotion, l'enrobage desdites microbilles pouvant contenir du collagène (ou un collagène modifié) clivable par les collagénases contenues dans la transpiration ;
- en diététique humaine, on préconise des microbilles ou des bâtonnets ; et
- dans le domaine alimentaire tant chez l'homme que l'animal, on préconise des bâtonnets contenant en tant qu'ingrédient actif un antibiotique, un facteur de croissance, un aminoacide, un peptide ou un de leurs mélanges.

20 D'autres avantages et caractéristiques de l'invention seront mieux compris à la lecture qui va suivre d'exemples de réalisation nullement limitatifs mais donnés à titre d'illustration.

EXEMPLE 1 Microbilles de paracétamol

On prépare un mélange à extruder ayant la formulation suivante :

	Paracétamol	100,00 g
30	Dextran 70 000	10,00 g
	Gomme xanthane	0,05 g
	Lactose	15,00 g
	Polysorbate 60	0,40 g
	Eau	120,00 g

35 On dissout dans l'eau le lactose, le polysorbate 60 et le dextran 70 000, ajoute le paracétamol (de granulométrie 50-200 µm), disperse au moyen d'un

homogénéisateur opérant à une vitesse angulaire de 2 000 tours/minute, pendant 2 minutes. On obtient un mélange ayant une viscosité comprise entre 0,1 et 0,3 Pa.s à la température ambiante.

On introduit ce mélange dans une extrudeuse dont la tête d'extrusion comporte plusieurs filières ayant chacune un orifice de 0,5 mm de diamètre et soumise chacune à des vibrations d'une fréquence de 100 Hz. Les gouttelettes formées sont congelées au moyen d'un contre-courant d'azote puis portées (au niveau de la phase congélation d'un lyophilisateur), sous forme d'une monocouche, à une température comprise entre -40°C et -45°C.

L'eau des gouttelettes congelées est éliminée par sublimation, par réchauffement jusqu'à +35°C et une pression de 0,300 mbar, puis pendant 10 minutes à +35°C jusqu'à une pression de 0,050 mbar.

Les microbilles lyophilisées ainsi obtenues ont une excellente tenue mécanique et présentent une granulométrie de 1,200 mm.

15 EXEMPLE 2 Microbilles de probucol

A partir d'un mélange ayant la formulation suivante:

Probucol	100 g
Laurylsulfate de sodium	2 g
Dextran 70	13 g
Lactose	30 g
Eau	300 g

on prépare des microbilles selon les modalités décrites à l'exemple 1, avec les différences que la granulométrie du probucol est de 2 à 10 μ m et les filières ont un diamètre de 0,6 mm. On obtient des microbilles lyophilisées ayant un diamètre de 1,5 mm.

25 EXEMPLE 3 Microbilles de piroxicam

A partir d'un mélange ayant la formulation suivante:

Piroxicam	2,00 g
Dextran 70	6,00 g
Gomme xanthane	0,05 g
Lactose	6,00 g
Tween 60	0,10 g
Eau	500,00 g

on prépare des microbilles selon les modalités opératoires décrites à l'exemple 1 avec les différences que la granulométrie du piroxicam est de 2 à 5 μ m et que les

filières ont chacune un diamètre de 0,2 mm. On obtient des microbilles lyophilisées ayant un diamètre de 0,500 mm.

EXEMPLE 4 **Microbilles de phloroglucinol**

A partir d'un mélange ayant la formulation suivante:

5	Phloroglucinol	80 g
	Dextran 70	20 g
	Aspartam	2 g
	Mannitol	10 g
10	Eau	500 g

on prépare selon les modalités de l'exemple 3 des microbilles lyophilisés ayant un diamètre de 0,500 mm.

EXEMPLE 5 **Microbilles de tiadénol**

A partir d'un mélange ayant la formulation suivante:

15	<u>Phase A :</u>	
	Tiadénol	100 g
	Polysorbate 60	2 g
	Polyéthoxyéther d'acide gras	2 g
	Miglyol 812	20 g
20	<u>Phase B :</u>	
	Dextran 70	10 g
	Lactose	5 g
	Eau	50 g

on prépare des microbilles selon le protocole qui comprend la préparation du mélange de la phase A à 70°C et celle de la phase B à 70°C, le mélange de A et de B, l'homogénéisation du mélange résultant au moyen d'un appareil du type Turrax opérant à une vitesse angulaire de 5 000 tours/minute pendant 5 minutes, l'introduction du mélange homogène résultant dans l'extrudeuse puis la reproduction des modalités opératoires décrites à l'exemple 2. Les microbilles lyophilisées obtenues ont une granulométrie de 1,5 mm.

30 EXEMPLE 6 **Enrobage**

On a procédé à l'enrobage des microbilles obtenues à l'exemple 1 pour masquer leur arrière goût au moyen de la solution d'enrobage suivante :

Ethylcellulose	12,5 % en poids
Lactose	10 % en poids

Phtalate de dibutyle	1 % en poids
Isopropanol	66,5 % en poids

5 Dans un appareil à lit d'air fluidisé du type GLATT WSG 5 on introduit 1 kg de microbilles on chauffe l'appareil à 50-55°C de façon à obtenir une température dans le produit enrobé de 30-35°C. On pulvérise la solution d'enrobage décrite ci-dessus suivant un débit de 2-4 mg/mn et une pression de nébulisation de 2 bars, pendant 120 minutes avec séchage final de 30 minutes. On obtient un enrobage représentant environ 5 % en poids du poids de chaque microbille. Le produit ainsi enrobé a un goût neutre et il convient pour une 10 administration par voie orale sans modification sensible de sa vitesse de libération au niveau de l'estomac.

EXEMPLE 7 Solution d'enrobage

Avec une solution d'enrobage ayant pour formulation:

Eudragit L 100	7,3 % en poids
Phtalate de dibutyle	1,5 % en poids
Talc	1,8 % en poids
Isopropanol	89,4 % en poids

on obtient un enrobage entérique pour les microbilles de l'exemple 2, l'enrobage représentant 5 à 10 % en poids par rapport au poids desdites microbilles.

EXEMPLES 8-12

En procédant selon les modalités opératoires décrites à l'exemple 1 et en ne faisant varier que la fréquence des vibrations, on obtient des microbilles de paracétamol ayant un diamètre de 1,5 mm, 1,0 mm, 0,7 mm, 0,5 mm et respectivement 0,1 mm avec des vibrations de 50 Hz, 500 Hz, 1 000 Hz, 2 000 Hz et respectivement 25 10 000 Hz.

EXEMPLES 13-14 Microbilles de flérobutérol

A partir des formulations suivantes

	<u>Ex 13</u>	<u>Ex 14</u>
Flérobutérol	3 g	3 g
Lactose	25 g	-
Bétacyclodextrine	-	30 g
Dextran 70	25 g	25 g
Saccharinate de sodium	3 g	3 g
Eau	100 g	100 g

on prépare des microbilles selon l'invention.

Diamètre des filières : 0,2 mm

Diamètre des microbilles : 0,5 mm

EXEMPLE 15 Microbilles de carboxamine

5 A partir de la formulation suivante

Maléate de carboxamine 20 g

Glycocolle 20 g

Dextran 70 10 g

Aspartam 5 g

10 Gomme xanthane 1 g

Eau 100 g

on prépare des microbilles selon l'invention.

Diamètre des filières : 0,2 mm

Diamètre des microbilles : 0,5 mm

15 **EXEMPLES 16-17 Microbilles de modafinil**

A partir des formulations suivantes

Ex 16 Ex 17

Modafinil* 100 g

100 g

Saccharinate de sodium 2 g

2 g

20 Dextran 70 10 g

10 g

Tween 80 2 g

2 g

Hydroxypropyl- β -cyclodextrine 100 g

-

Lactose ou mannitol -

40 g

25 Gomme xanthane 1 g

1 g

Eau 200 g

200 g

Note

(*) granulométrie du modafinil : 2-5 μ m ,

on prépare des microbilles selon l'invention.

30 Diamètre des filières : 0,5mm

Diamètre des microbilles : 1 mm

EXEMPLES 18-19 Microbilles de dexfenfluramine

A partir des formulations suivantes

		<u>Ex 18</u>	<u>Ex 19</u>
	Dexfenfluramine*	300 g	300 g
	Dextran 70	20 g	20 g
5	Gomme xanthane	0,5 g	0,5 g
	Acide citrique	5 g	5 g
	Aspartam	6 g	6 g
	Mannitol	50 g	
	Bétacyclodextrine	-	50 g
10	Eau	300 g	300 g

Note

(*) granulométrie de la dexfenfluramine : 5-10 μ m,
on prépare des microbilles selon l'invention.

Diamètre des filières : 0,5 mm

15 Diamètre des microbilles : 1,2 mm

EXEMPLE 20 Microbilles de lopéramide

A partir de la formulation suivante

	Lopéramide	2 g
	Aspartam	20 g
20	Dextran 70	20 g
	Tween 60	1 g
	Gomme xanthane	1 g
	Mannitol	20 g
	Eau	100 g

25 on prépare des microbilles selon l'invention.

Diamètre des filières : 0,5 mm

Diamètre des microbilles : 1 mm

EXEMPLE 21 Microbilles de lorazépam

A partir de la formulation suivante

	Lorazépam	2,5 g
	Aspartam	8 g
	Polyvinylpyrrolidone	25 g
	Tween 60	1 g
	Gomme xanthane	1 g
35	Diméthyl- β -cyclo- dextrine	40 g

Eau 100 g
on prépare des microbilles selon l'invention.
Diamètre des filières 0,2 mm
5 Diamètre des microbilles 0,5 mm.

REVENDICATIONS

1. Procédé pour la préparation de particules utiles notamment en thérapeutique, chaque particule comprenant un excipient formant une matrice et au moins un ingrédient actif régulièrement réparti dans la masse de la matrice, ledit procédé étant caractérisé en ce qu'il comprend la réalisation de noyaux secs de forme régulière, de préférence sphérique par extrusion ou formage puis lyophilisation, chaque noyau sec étant ensuite susceptible d'être enrobé, d'une part, et susceptible d'intervenir dans une préparation plus complexe, d'autre part.
5
2. Procédé suivant la revendication 1, caractérisé en ce qu'il comprend
 - 10 - la préparation d'un mélange pâteux ayant une viscosité, mesurée à la température ambiante (15-20°C), inférieure à 1 Pa.s,
 - l'extrusion dudit mélange pâteux et la découpe de l'extrudat, ainsi obtenu, sous forme de corpuscules humides d'une taille généralement comprise entre 0,01 et 5 mm,
 - 15 - la congélation desdits corpuscules par contact avec un fluide inerte à une température inférieure à 0°C, puis
 - le séchage desdits corpuscules, ainsi congelés, par cryodessiccation.
3. Procédé suivant la revendication 2, caractérisé en ce que la congélation est réalisée au cours de la chute des corpuscules humides dans un fluide gazeux refroidi circulant à contre-courant.
20
4. Procédé suivant la revendication 1, pour la préparation de particules comprenant chacune un excipient formant une matrice et au moins un ingrédient actif régulièrement réparti dans la masse de ladite matrice, ledit procédé, qui comprend les opérations d'extrusion puis de lyophilisation, étant caractérisé en ce qu'il comprend les étapes consistant dans :
25
(1°) la préparation d'un mélange homogène à partir
 - (a) d'au moins un ingrédient actif,
 - (b) d'un excipient hydrophile physiologiquement acceptable, et
 - (c) d'eau,
- 30 de façon à obtenir un mélange pâteux ayant une viscosité, mesurée à la température ambiante (15-20°C), inférieure à 1 Pa.s ;
- (2°) l'extrusion du mélange homogène, ainsi obtenu, et la découpe de l'extrudat pour obtenir des corpuscules humides ;

(3°) la congélation desdits corpuscules, ainsi obtenus, pendant qu'ils tombent par gravité dans un courant gazeux inerte ayant une température inférieure à 0°C ; et,

(4°) le séchage desdits corpuscules par cryodessiccation.

5. Procédé suivant la revendication 4, caractérisé en ce que l'extrusion est réalisée à la température ambiante (15-20°C).

6. Procédé suivant la revendication 4, caractérisé en ce que le mélange pâteux contenant de l'eau a une viscosité comprise entre 0,1 et 0,3 Pa.s à 15-20°C.

7. Procédé suivant la revendication 4, caractérisé en ce que l'excipient hydrophile (b) comprend deux composants essentiels :

10 (b1) un composant polymère ayant un poids moléculaire supérieur ou égal à 10 000 daltons, gonflant en présence d'eau, et

(b2) un composant hydrosoluble ou hydrodispersable servant de diluant.

15 8. Procédé suivant la revendication 7, caractérisé en ce que le composant (b1) est une substance choisie parmi l'ensemble constitué par la gomme arabique, la gomme xanthane, la gomme adragante, les alginates, les pectinates, la polyvinylpyrrolidone, les polyéthylèneglycols, la cellulose, la carboxyméthylcellulose, les éthers de cellulose, la carboxyméthylchitine, le dextrane, le chitosane, la gélatine, les polymères et copolymères acryliques et méthacryliques, la silice colloïdale et leurs mélanges.

20 9. Procédé suivant la revendication 7, caractérisé en ce que le composant (b2) est une substance choisie parmi l'ensemble constitué par les sucres et les dextrines.

10. Procédé suivant la revendication 7, caractérisé en ce que le composant (b2) est choisi parmi l'ensemble constitué par le lactose, le glycocolle, le mannitol, le glucose, le saccharose, la maltodextrine, la cyclodextrine et ses dérivés, les édulcorants de synthèse, les arômes naturels ou synthétiques, et leurs mélanges.

25 11. Procédé suivant la revendication 4, caractérisé en ce qu'à l'étape (1°) on utilise

(a) 100 parties en poids d'un ingrédient actif,

(b1) 10 à 350 parties en poids de substance polymère gonflant dans l'eau, et

30 (b2) 5 à 350 parties en poids d'une substance choisie parmi les sucres, les dextrines, et leurs mélanges.

12. Procédé suivant la revendication 4, caractérisé en ce qu'à l'étape (1°) on utilise en outre

(b3) un composant tensio-actif, notamment à raison de 0,05 à 3 parties en poids dudit composant tensio-actif pour 100 parties en poids d'ingrédient actif.

13. Procédé suivant la revendication 4, caractérisé en ce que la congélation de l'étape (3°) est initiée par ledit courant gazeux inerte circulant à contre-courant du trajet des corpuscules humides puis poursuivie jusqu'à une température située dans la gamme de -18 à -80°C (de préférence de -30 à -50°C) dans un lyophilisateur.

14. Procédé suivant la revendication 4, caractérisé en ce qu'il comprend en outre, après l'étape (4°), l'étape consistant à :

(5°) enrober chacune des particules lyophilisées, ainsi obtenues, à l'intérieur d'une membrane polymère à paroi continue.

15. Procédé suivant la revendication 4, caractérisé en ce qu'il comprend les étapes consistant dans

(1°) la préparation à la température ambiante d'un mélange homogène ayant une viscosité comprise entre 0,1 et 0,3 Pa.s, à partir

(a) de 100 parties en poids d'un ingrédient actif,

(b) d'un excipient substantiellement hydrophile contenant

(b1) 10 à 350 parties en poids d'un composant polymère ayant un poids moléculaire supérieur ou égal à 10 000 daltons, gonflant dans l'eau et choisi parmi l'ensemble constitué par la gomme arabique, la gomme xanthane, la polyvinylpyrrolidone, la carboxyméthylcellulose, les éthers de cellulose, le dextrane et leurs mélanges,

(b2) 5 à 350 parties en poids d'un composant hydrosoluble ou hydrodispersable servant de diluant et choisi parmi l'ensemble constitué par le lactose, le glycocolle, le mannitol, le glucose, le saccharose, la maltodextrine, la cyclodextrine et ses dérivés, les arômes naturels ou synthétiques, et leurs mélanges, et

(b3) le cas échéant, 0,005 à 3 parties en poids d'un composant tensioactif, et

(c) de l'eau en quantité suffisante pour obtenir ladite viscosité de 0,1-0,3 Pa.s ;

(2°) l'extrusion du mélange, ainsi obtenu, à la température ambiante (15-20°C) et la fragmentation de l'extrudat sous forme de gouttelettes au moyen de vibrations d'une fréquence de 50 à 10,000 Hz ;

5 (3°) la congélation des gouttelettes, ainsi obtenues, au moyen d'un contre-courant gazeux inerte tandis que lesdites gouttelettes tombent par gravité, la congélation étant poursuivie dans un lyophilisateur jusqu'à une température de -30°C à -50°C ; et,

(4°) l'élimination de l'eau dans ledit lyophilisateur par sublimation.

10 16. Particule extrudée et lyophilisée caractérisée en ce qu'elle est obtenue selon le procédé de l'une quelconque des revendications 1 à 15.

17. Particule suivant la revendication 16, caractérisée en ce qu'elle contient

(a) de 100 parties en poids d'un ingrédient actif, et

(b) 15 un excipient substantiellement hydrophile contenant

(b1) 10 à 350 parties en poids d'un composant polymère ayant un poids moléculaire supérieur ou égal à 10 000 daltons, gonflant dans l'eau et choisi parmi l'ensemble constitué par la gomme arabique, la gomme xanthane, la polyvinylpyrrolidone, la carboxyméthylcellulose, les éthers de cellulose, le dextrane et leurs mélanges,

20 (b2) 5 à 350 parties en poids d'un composant hydrosoluble ou hydrodispersable servant de diluant et choisi parmi l'ensemble constitué par le lactose, le glycocolle, le mannitol, le glucose, le saccharose, la maltodextrine, la cyclodextrine et ses dérivés, les édulcorants de synthèse, les arômes naturels ou synthétiques, et leurs mélanges, et

(b3) le cas échéant 0,05 à 3 parties en poids d'un composant tensioactif, et leurs mélanges,

25 et en ce qu'elle se présente sous la forme d'une microbille ayant un diamètre de 0,05 à 3 mm.

30 18. Particule suivant la revendication 16, caractérisée en ce qu'elle a été enrobée selon le procédé de la revendication 14, ladite particule considérée avec son enrobage constituant un réservoir osmotique.

19. Particule suivant la revendication 16, caractérisée en ce que l'ingrédient actif qu'elle contient est choisi parmi l'ensemble constitué par le paracétamol, le

probucol, le piroxicam, le phloroglucinol, le tiadénol, le flérobutérol, le modafinil, la dexfenfluramine, le maléate de carbinoxamine, le lopéramide, le lorazépam, et leurs mélanges.

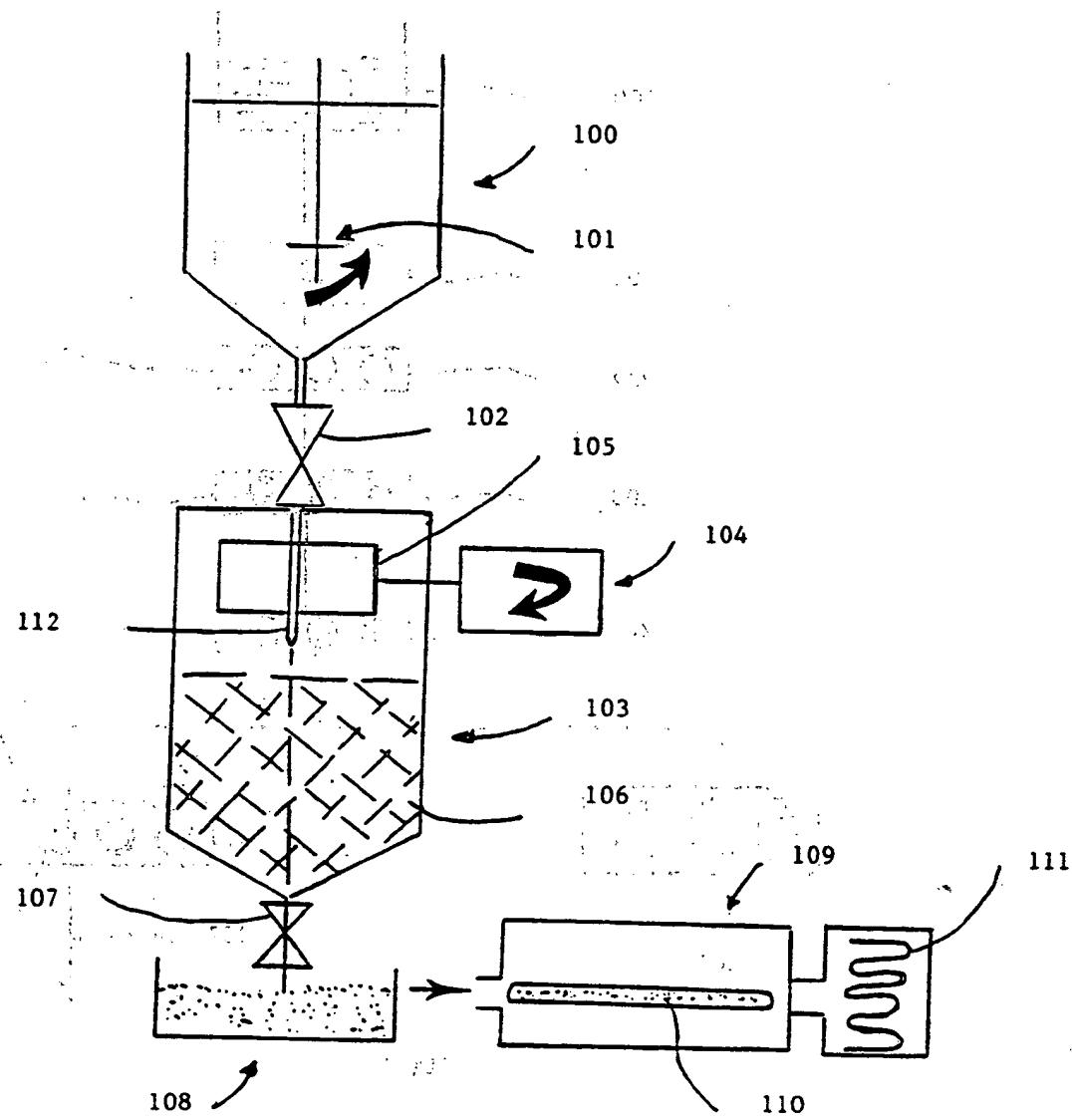


Fig 1

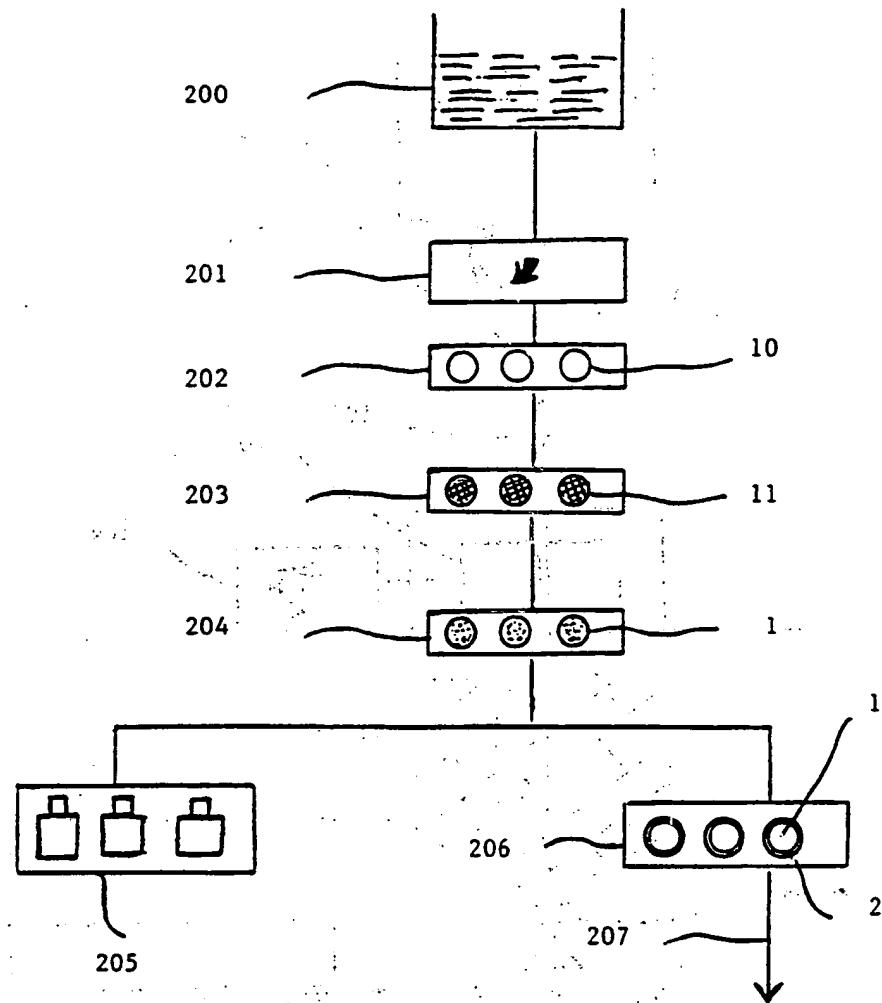


Fig 2

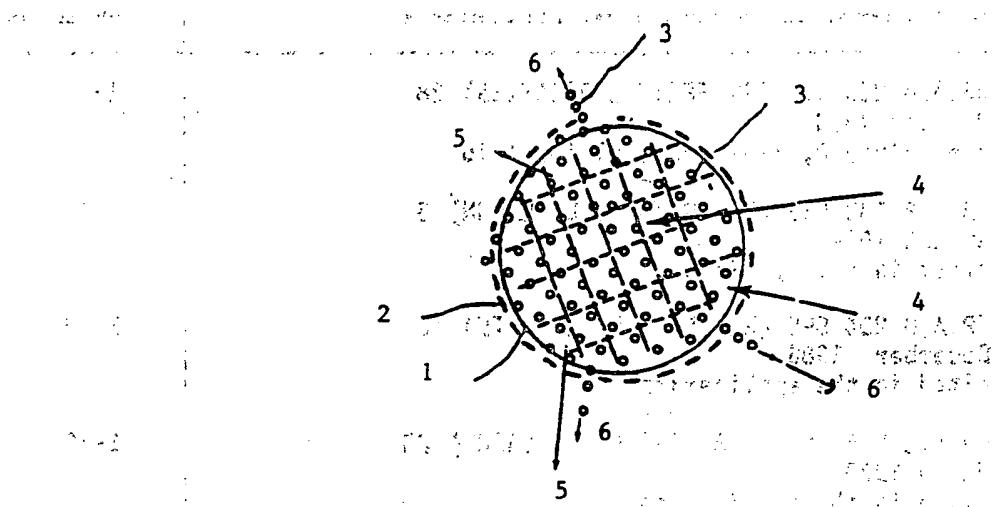


Fig 3

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/FR 94/00281

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 5 B01J13/04

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 5 B01J

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US,A,4 230 687 (GRIFFITH LABORATORIES) 28 October 1980 see column 2, line 1-34; claims 1-15	1-19
A	GB,A,2 133 983 (LABORATOIRE L. LAFON) 8 August 1984 cited in the application	1-19
A	EP,A,0 204 596 (RHONE-POULENC SANTE) 10 December 1986 cited in the application	1-19
A	GB,A,2 004 182 (LABORATOIRE L. LAFON) 28 March 1979 cited in the application	1-19
	-/-	

Further documents are listed in the continuation of box C.

Patent family members are listed in annex

* Special categories of cited documents :

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

Z document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
31 May 1994	10.06.94
Name and mailing address of the ISA	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentdienst 3 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+ 31-70) 340-2040, Telex 31 651 epo nl Fax: (+ 31-70) 340-3016	Meertens, J

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/FR 94/00281

C(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP,A,0 438 359 (RHONE-POULENC) 24 July 1991 cited in the application	1-19

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

PCT/ISA/210 (patent family index)

Information on patent family members

International application No.

PCT/FR 94/00281

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
US-A-4230587	28-10-80	NONE		
GB-A-2133983	08-08-84	FR-A-	2539626	27-07-84
		AU-B-	560897	16-04-87
		AU-A-	2378984	26-07-84
		BE-A-	898749	16-05-84
		CA-A-	1187795	28-05-85
		CH-A-	654207	14-02-86
		US-A-	4490407	25-12-84
EP-A-0204596	10-12-86	FR-A-	2581541	14-11-86
		AU-B-	579012	10-11-88
		AU-A-	5722486	13-11-86
		CA-A-	1266841	20-03-90
		JP-A-	61260029	18-11-86
GB-A-2004182	28-03-79	FR-A-	2403078	13-04-79
		BE-A-	870548	19-03-79
		CA-A-	1097209	10-03-81
		CH-A-	633445	15-12-82
		DE-A,C	2840461	29-03-79
		JP-C-	1394277	11-08-87
		JP-A-	54095720	28-07-79
		JP-B-	62000884	10-01-87
		LU-A-	80251	07-03-79
		NL-A-	7809522	21-03-79
		SE-B-	444645	28-04-86
		SE-A-	7808007	20-03-79
		US-A-	4178695	18-12-79
EP-A-0438359	24-07-91	FR-A-	2657257	26-07-91
		AU-A-	6948191	25-07-91
		CN-A-	1054189	04-09-91
		DE-D-	69101493	05-05-94
		JP-A-	4212359	03-08-92
		US-A-	5188838	23-02-93

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

SEARCH REPORT FORM No.

PCT/FR 94/00281

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE

CIB 5 B01J13/04

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 5 B01J

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si cela est réalisable, termes de recherche utilisés)

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	US,A,4 230 687 (GRIFFITH LABORATIES) 28 Octobre 1980 voir colonne 2, ligne 1-34; revendications 1-15 ---	1-19
A	GB,A,2 133 983 (LABORATOIRE L. LAFON) 8 Août 1984 cité dans la demande ---	1-19
A	EP,A,0 204 596 (RHONE-POULENC SANTE) 10 Décembre 1986 cité dans la demande ---	1-19
A	GB,A,2 004 182 (LABORATOIRE L. LAFON) 28 Mars 1979 cité dans la demande ---	1-19
		-/-

 Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

* Catégories spéciales de documents cités:

- "A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- "E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- "L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- "O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- "P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

- "T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention
- "X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément
- "Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier
- "&" document qui fait partie de la même famille de brevets

1

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

31 Mai 1994

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

10.06.94

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale
Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tél. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+ 31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Meertens, J

RAISONNEMENT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande Internationale No.

PCT/FR 94/00281

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	EP, A, 0 438-359 (RHONE-POULENC) 24 Juillet 1991 cité dans la demande -----	1-19

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande internationale No.

PCT/FR 94/00281

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
US-A-4230687	28-10-80	AUCUN	
GB-A-2133983	08-08-84	FR-A- 2539626 AU-B- 560897 AU-A- 2378984 BE-A- 898749 CA-A- 1187795 CH-A- 654207 US-A- 4490407	27-07-84 16-04-87 26-07-84 16-05-84 28-05-85 14-02-86 25-12-84
EP-A-0204596	10-12-86	FR-A- 2581541 AU-B- 579012 AU-A- 5722486 CA-A- 1266841 JP-A- 61260029	14-11-86 10-11-88 13-11-86 20-03-90 18-11-86
GB-A-2004182	28-03-79	FR-A- 2403078 BE-A- 870548 CA-A- 1097209 CH-A- 633445 DE-A, C 2840461 JP-C- 1394277 JP-A- 54095720 JP-B- 62000884 LU-A- 80251 NL-A- 7809522 SE-B- 444645 SE-A- 7808007 US-A- 4178695	13-04-79 19-03-79 10-03-81 15-12-82 29-03-79 11-08-87 28-07-79 10-01-87 07-03-79 21-03-79 28-04-86 20-03-79 18-12-79
EP-A-0438359	24-07-91	FR-A- 2657257 AU-A- 6948191 CN-A- 1054189 DE-D- 69101493 JP-A- 4212359 US-A- 5188838	26-07-91 25-07-91 04-09-91 05-05-94 03-08-92 23-02-93